

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公開特許公報(A)

(11)特許出願公開番号

特開平7-304771

(43)公開日 平成7年(1995)11月21日

(51)Int. Cl.⁶

識別記号

庁内整理番号

FI

技術表示箇所

C07D403/14

207

A61K 31/40

ABY

ACA

C07D405/14

207

487/14

7019-4C

相 8017 号
引用文献4号

審査請求 未請求 請求項の数6 OL (全34頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願平7-12026

(22)出願日 平成7年(1995)1月27日

(31)優先権主張番号 特願平6-49579

(32)優先日 平6(1994)3月18日

(33)優先権主張国 日本(JP)

(71)出願人 000001029

協和醗酵工業株式会社

東京都千代田区大手町1丁目6番1号

(72)発明者 村形 力

東京都八王子市別所2-11-2-702

(72)発明者 金井 文彦

東京都町田市旭町3-6-6

(72)発明者 斎藤 裕

東京都町田市中町3-9-13

(72)発明者 塩津 行正

東京都世田谷区砧1-17-20-501

(72)発明者 白木 卓子

東京都町田市中町4-3-18

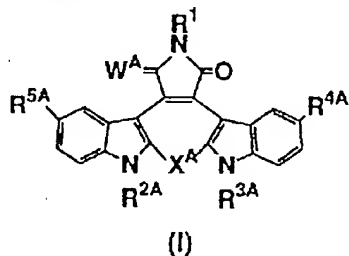
最終頁に続く

(54)【発明の名称】血小板減少症治療剤及びインドロカルバゾール誘導体

(57)【要約】

【目的】 医薬品として有用な血小板減少症治療剤及びその成分として有用な新規インドロカルバゾール誘導体を提供する。

【構成】 一般式(I)



(I)

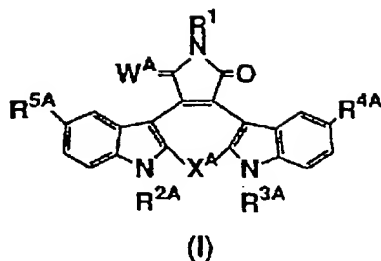
ゲンであり、W^A は水素(2原子)または酸素であり、X^A はボンドを形成せず水素、水素であるか、またはボンドを形成してもよい。ただし、X^A がボンド形成するときR¹、R^{2A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A}及びW^Aは同時に水素ではない。)で表わされるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血小板減少症治療剤。

{式中、R¹ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはテトラヒドロピラニルであり、R^{2A}及びR^{3A}は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはアノマー位水酸基を除いた単糖残基であり、R^{4A}及びR^{5A}は同一または異なって水素、ホルミル、ヒドロキシまたはハロ

【特許請求の範囲】

【請求項1】 一般式(I)

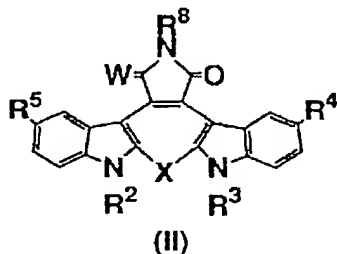
【化1】



〔式中、R¹ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはテトラヒドロピラニルであり、R^{2A} 及びR^{3A} は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはアノマー位水酸基を除いた単糖残基であり、R^{4A} 及びR^{5A} は同一または異なって水素、ホルミル、ヒドロキシまたはハロゲンであり、W^A は水素(2原子)または酸素であり、X^A はボンドを形成せず水素、水素であるか、またはボンドを形成してもよい。ただし、X^A がボンド形成するときR¹、R^{2A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A} 及びW^A は同時に水素ではない。〕で表わされるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血小板減少症治療剤。

【請求項2】 一般式(II)

【化2】



〔式中、R⁸ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはテトラヒドロピラニルであり、R² 及びR³ は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはアノマー位水酸基を除いた単糖残基であり、R⁴ 及びR⁵ は同一または異なって水素、ホルミル、ヒドロキシまたはハロゲンであり、Wは水素(2原子)または酸素であり、Xはボンドを形成せず水素、水素であるか、またはボンドを形成してもよい。ただし、R² 及びR³ は同時に水素ではなく、またR² 及びR³ が同時にまたは異なってアリルまたはCH₂CH(OH)CH₂OHのときは、R⁸ はメチルかつWは酸素ではない。〕で表わされるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩。

【請求項3】 R⁸ が置換もしくは非置換の低級アルキ

ルである請求項2記載の化合物。

【請求項4】 R¹ がメチルである請求項3記載の化合物。【請求項5】 R² 及びR³ が同一または異なって置換もしくは非置換の低級アルキルである請求項2~4いずれかに記載の化合物。

【請求項6】 Xがボンド形成している請求項2~5いずれかに記載の化合物。

【発明の詳細な説明】

10 【0001】

【産業上の利用分野】本発明は、血小板減少症治療剤及びその成分として有用な新規インドロカルバゾール誘導体に関する。血小板減少症治療剤は、癌化学療法や骨髄移植時の副作用である血小板減少症の軽減あるいは血小板減少症を伴う各種疾患の治療に有効である。

【0002】

【従来の技術】種々の造血障害による血小板の減少は出血傾向を招くなどの重篤な症状をひきおこすが、現状では血小板輸血が有力な手段である。しかし十分量の血小板が供給されている状況ではない。血小板輸血以外に血小板の産生を促進する物質としては、蛋白性の造血因子であるインターロイキン(IL)-6やIL-11が知られている〔ブラッド(Blood)、75巻、1602頁(1990年);ブラッド、81巻、901頁(1993年)〕。

【0003】二つのグリコシド結合を有するインドロカルバゾール誘導体はプロテインキナーゼCをはじめとする各種プロテインキナーゼに対する阻害活性、抗腫瘍活性〔特開昭62-220196(US 4935415)、特開平1-168689(US 4877776)、WO88-07045(US 4923986)、WO89-07105(EP 383919A)〕、血小板凝集阻害活性〔特開平4-364186〕、あるいは血管拡張作用〔特開平1-143877〕等を示すことが知られている。

【0004】また、一つのグリコシド結合を有するあるいはグリコシド結合を有しないインドロカルバゾール誘導体はプロテインキナーゼC阻害活性〔特開平2-149520(EP 328000A)、特開平3-294279(EP 434057A)、WO93-24491、特開平2-174778(EP 370236A)〕、抗腫瘍活性〔WO93-11145(EP 545195A)〕、抗ウィルス活性〔WO93-18766〕、あるいは抗血栓作用・抗アレルギー作用〔特開平3-294279(EP 434057A)〕等を示すことが知られている。

【0005】しかし、上記のいずれのタイプのインドロカルバゾール誘導体においても、血小板産生を促進する作用があることは知られていない。

50 【0006】

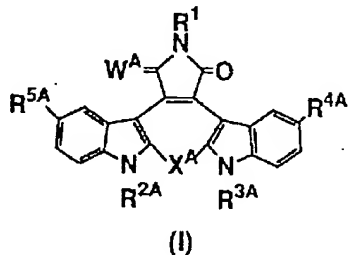
【発明が解決しようとする課題】本発明の目的は、医薬品として有用な血小板減少症治療剤及びその成分として有用な新規インドロカルバゾール誘導体を提供することにある。

【0007】

【課題を解決するための手段】本発明は一般式 (I)

【0008】

【化3】

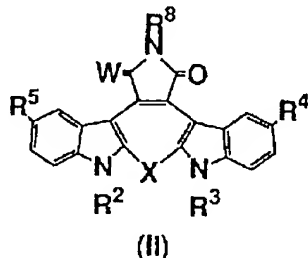


【0009】{式中、R¹ は水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはテトラヒドロピラニルであり、R^{2A} 及び R^{3A} は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはアノマー位水酸基を除いた単糖残基であり、R^{4A} 及び R^{5A} は同一または異なって水素、ホルミル、ヒドロキシまたはハロゲンであり、W^A は水素 (2原子) または酸素であり、X^A はボンドを形成せず水素、水素であるか、またはボンドを形成してもよい。ただし、X^A がボンド形成するとき R¹、R^{2A}、R^{3A}、R^{4A}、R^{5A} 及び W^A は同時に水素ではない。} で表わされるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を有効成分として含有する血小板減少症治療剤を提供することができる。

【0010】また、本発明によれば、さらに下記式 (I)

【0011】

【化4】



【0012】{式中、R¹ は置換もしくは非置換の低級アルキル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはテトラヒドロピラニルであり、R² 及び R³ は同一または異なって水素、置換もしくは非置換の低級アルキル、低級アルケニル、置換もしくは非置換のアラルキルまたはアノマー位水酸基を除いた単糖残基であり、R⁴ 及び R⁵ は同一または異なって水素、ホルミル、ヒドロキシまた

はハロゲンであり、Wは水素 (2原子) または酸素であり、Xはボンドを形成せず水素、水素であるか、またはボンドを形成してもよい。ただし、R² 及び R³ は同時に水素ではなく、また R² 及び R³ が同時にまたは異なってアリルまたは CH₂ CH (OH) CH₂ OH のときは、R⁸ はメチルかつ W は酸素ではない。} で表わされるインドロカルバゾール誘導体またはその薬理的に許容される塩を提供することができる。

【0013】以下、式 (I) で表される化合物を化合物 (I) という。他の式番号の化合物についても同様である。化合物 (I)、(II) の各基の定義において、低級アルキルとは炭素数 1-6 の直鎖または分岐状の、例えばメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソアミル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル等を表す。置換低級アルキルにおける置換基は、同一または異なって置換数 1-3 の、例えばヒドロキシ、ホルミルオキシ、ハロゲン、低級アルコキシカルボニル、カルボキシ、グアニジド、イミダゾリル、アジドまたは NR⁶ R⁷ {式中、R⁶ 及び R⁷ は同一または異なって水素、低級アルキル (該低級アルキルは同一または異なって置換数 1-3 のヒドロキシ、ホルミルオキシ、ハロゲン、カルボキシまたはアミノで置換されていてもよい)、シクロアルキルまたは一緒にして N をはさんで形成される複素環基であり、該複素環は酸素原子、硫黄原子及び/またはさらに窒素原子を有することでもできる} 等を表す。低級アルコキシカルボニルのアルキル部分及び R⁶ 及び R⁷ における低級アルキルは前記低級アルキルと同義であり、該低級アルキルの置換基のハロゲンは塩素、臭素またはヨウ素の各原子を表す。シクロアルキルは炭素数 3-8 の、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロオクチル等を表す。N をはさんで形成される複素環基としてはピロリジニル、モルホリノ、チオモルホリノ、N-メチルピペラジニル、ピラゾリジニル、ピペリジノ、ピペラジニル、インドリル、イソインドリル等があげられる。

【0014】低級アルケニルは炭素数 2-6 の、例えばビニル、アリル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニル等を表す。アラルキルは、炭素数 7-15 の、例えばベンジル、フェネチル、ベンズヒドリル、ナフチルメチル等を表す。置換アラルキルにおける置換基は、同一または異なって置換数 1-3 の、例えばニトロ、アミノ、低級アルキルアミノ、ジ低級アルキルアミノ等を表す。低級アルキルアミノまたはジ低級アルキルアミノにおける低級アルキル部分は、前記低級アルキルと同義である。

【0015】単糖はヘキソースまたはペントースで、例えばグルコース、マンノース、ガラクトース等を表す。ハロゲンは、フッ素、塩素、臭素またはヨウ素の各原子

を表す。Xの定義におけるボンド形成とは、2つのカルバゾール骨格の窒素に隣接する炭素原子が共有結合していることを意味する。

【0016】化合物(I)、(II)の薬理的に許容される塩は、薬理的に許容される酸付加塩、金属塩、アンモニウム塩、有機アミン付加塩、アミノ酸付加塩等を包含する。酸付加塩としては塩酸塩、硫酸塩、リン酸塩等の無機酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、フマル酸塩、酒石酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、アスパラギン酸塩、グルタミン酸塩等の有機酸塩があげられ、金属塩としてはナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩、マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩、アルミニウム塩、亜鉛塩があげられ、アンモニウム塩としてはアンモニウム、テトラメチルアンモニウム等の塩があげられ、有機アミン付加塩としてはモルホリン、ピペリジン等の付加塩、アミノ酸付加塩としてはリジン、グリシン、フェニルアラニン等の付加塩があげられる。

【0017】次に化合物(II)の製造法について説明する。構造式、表等に於けるMe、Et、Pr、i-P

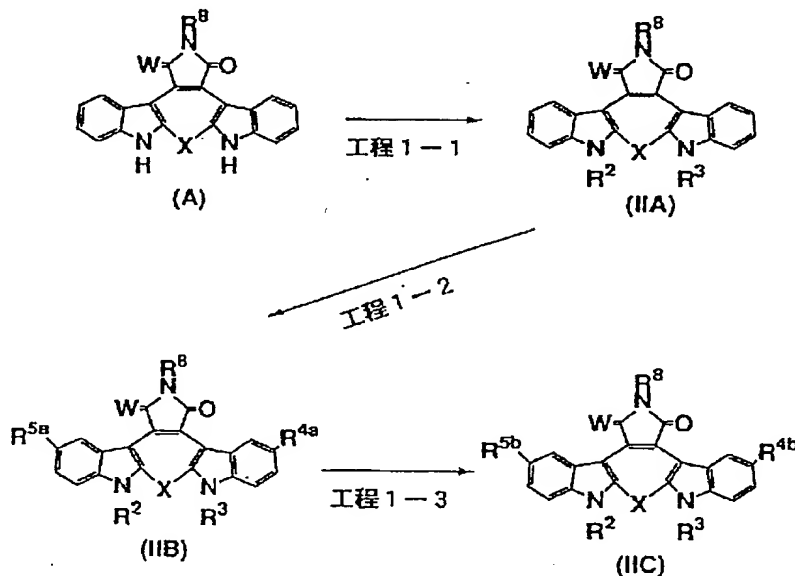
r、Hex、allyl、Bn、THPはそれぞれメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヘキシル、アリル、ベンジル、テトラヒドロピラニルを意味する。なお、以下に示す製造法において、定義した基が実施方法の条件下で変化するかまたは方法を実施するのに不適切な場合、有機合成化学で常用される保護基の導入及び脱離方法[例えば、プロテクティブ・グループ・イン・オーガニック・シンセシス(Protective Groups in Organic Synthesis)、グリーン(T.W. Greene)著、ジョン・ワイリー・アンド・サンズ・インコーポレイテッド(John Wiley & Sons Inc.) (1981年) 参照]を用いることにより、目的化合物を得ることができる。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。

製造法1

化合物(II)は、次の反応工程に従い製造することができる。

【0018】

【化5】



【0019】(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、W及びXは前記と同義であり、 R^{4a} 及び R^{5a} は少なくとも一方がホルミルまたはハロゲンであり、 R^{4b} 及び R^{5b} は少なくとも一方がヒドロキシである)

工程1-1

公知の方法[例えば、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキントランス1 (J. Chem. Soc. Perkin Trans 1)、2475頁(1990年); テトラヘドロン・レターズ(Tetrahedron Lett.)、34巻、5329頁(1993年); テトラヘドロン(Tetrahedron)、44巻、2887頁(1988年)]に準じて得られる化合物(A)を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下に、次式



(式中、 R^4 は R^2 及び R^3 の定義における水素以外の

基と同義であり、Halは塩素、臭素またはヨウ素である)で示される化合物(III)と反応させることにより、化合物(IIA)を得ることができる。

【0020】反応溶媒としては、N、N-ジメチルホルムアミド(DMF)、テトラヒドロフラン(THF)、トルエン等が単独または混合して用いられる。塩基としては、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等が用いられる。化合物(III)及び塩基は、化合物(A)に対して1~6当量用いられる。反応は、-20~50℃で行われ、1~24時間で終了する。

工程1-2-1

化合物(IIA)を反応に不活性な溶媒中、ルイス酸存在下、ジクロロメチルメチルエーテルと反応させることにより、化合物(IIB)のうち、 R^{4a} 及び R^{5a} の少な

くとも一方がホルミルである化合物(II B-1)を得ることができる。

【0021】反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等が用いられる。ルイス酸として好適には、四塩化チタンが用いられる。ルイス酸及びジクロロメチルメチルエーテルは、化合物(II A)に対して1~10当量用いられる。反応は、-10~80℃で行われ、1~8時間で終了する。

工程1-2-2

化合物(II A)を反応に不活性な溶媒中、N-ハロゲン化コハク酸イミド等のハロゲン化試薬と反応させることにより、化合物(II B)のうちR^{4*}及びR^{5*}の少なくとも一方がハロゲンである化合物(II B-2)を得ることができる。

【0022】反応溶媒としては、クロロホルム、THF等が用いられる。ハロゲン化試薬は化合物(II A)に対して3~5当量用いられる。反応は、0~50℃で行われ、3~24時間で終了する。

工程1-3

化合物(II B-1)を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下、過酸化物と反応させて得られるギ酸エステルをアルカリ加水分解することにより、化合物(II C)を得ることができる。

【0023】エステル化において、反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン

等が用いられる。過酸化物としては、メタクロロ過安息香酸、過酢酸、過酸化水素水、t-ブチルヒドロペルオキシド等が用いられる。塩基としては、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸水素カリウム、炭酸カリウム、酢酸ナトリウム等が用いられる。過酸化物及び塩基は、化合物(II B-1)に対して1~20当量用いられる。反応は、-10~80℃で行われ、5~72時間で終了する。得られたエステル体は、精製することなく次の加水分解反応に用いることができる。

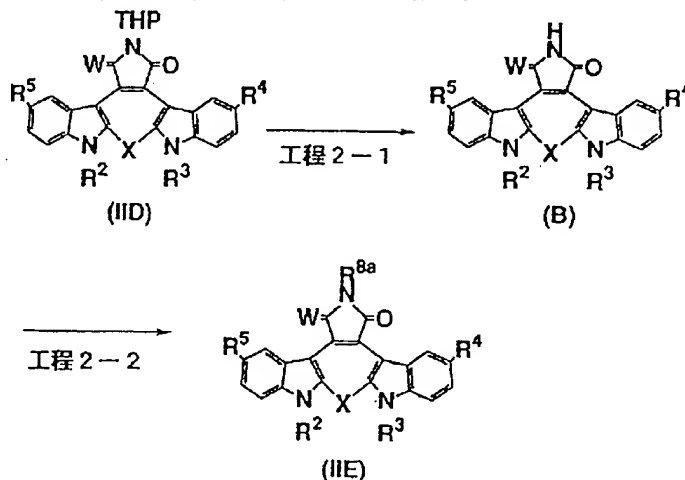
【0024】エステル体のアルカリ加水分解において、反応溶媒としては、塩化メチレン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタン等と含水メタノールの混合溶媒が好適に用いられる。アルカリとしては、ナトリウムメトキシド、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、アンモニア水等が、エステル体に対して0.5~2当量用いられる。反応は、-10~50℃で行われ、10分~5時間で終了する。

製造法2

製造法1で得られる化合物(II)のうち、R¹がテトラヒドロピラニル(THP)である化合物(II D)から、化合物(B)を経由して、R¹に種々の置換基を導入した化合物(II E)を下記の工程によっても製造することができる。

【0025】

【化6】



【0026】(式中、R²、R³、R⁴、R⁵、W及びXは前記と同義であり、R^{1*}はR¹の定義よりテトラヒドロピラニルを除いたものである)

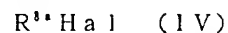
工程2-1

化合物(II D)をTHF等の溶媒中、4規定硫酸等の酸で処理することにより、化合物(B)を得ることができる。酸は溶媒に対して20~100%(体積)用いられる。反応は30~80℃で行われ、3~24時間で終了する。

工程2-2

化合物(B)を反応に不活性な溶媒中、塩基存在下に、

次式

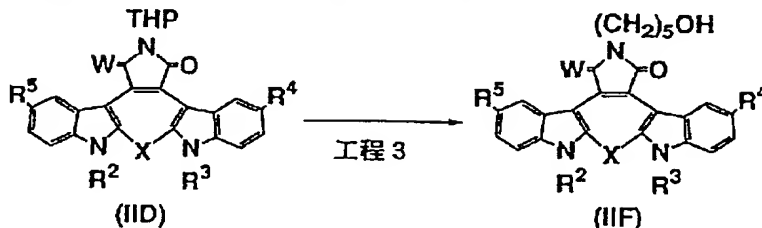


(式中、R^{1*}及びH a l前記と同義である)で示される化合物(IV)と反応させることにより、化合物(II E)を得ることができる。

【0027】反応溶媒としては、DMF、THF、トルエン等が単独または混合して用いられる。塩基としては、水素化ナトリウム、カリウムtert-ブトキシド等が用いられる。化合物(IV)及び塩基は、化合物(B)に対して1~3当量用いられる。反応は、-10~50℃で行われ、1~24時間で終了する。

製造法 3

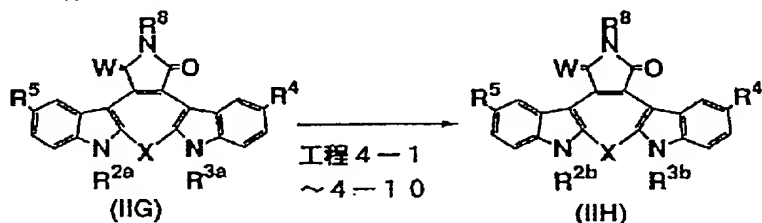
製造法 1 で得られる化合物 (I I D) から、 R^1 が $(CH_2)_5$ 、OH である化合物 (I I F) を下記の工程



【0029】(式中、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、W 及び X は前記と同義である)

工程 3

化合物 (I I D) を THF 等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムおよびヨウ素から調製したボラン等の還元剤存在下反応させることにより、化合物 (I I F) を得ることができる。化合物 (I I D) に対して水素化ホウ素ナトリウムは 7 ~ 16 当量、ヨウ素は 3 ~ 5 当量用いられる。反応は $-10 \sim 50^\circ C$ で行われ 1 ~ 24 時間で終了



【0031】(式中、 R^4 、 R^5 、 R^8 、W 及び X は前記と同義であり、 R^{2a} 及び R^{3a} 、 R^{2b} 及び R^{3b} は下記各工程における定義に従う)

工程 4-1

(式中、 R^{2a} 及び R^{3a} は少なくとも一方が低級アルケニル、 R^{2b} 及び R^{3b} は少なくとも一方が 1 つのヒドロキシで置換された低級アルキルである)

化合物 (I I G) を THF 等の溶媒中、水素化ホウ素ナトリウムおよびヨウ素から調整したボラン等の還元剤存在下反応させることにより、化合物 (I I H) を得ることができる。化合物 (I I G) に対して水素化ホウ素ナトリウムは 2 ~ 6 当量、ヨウ素は 2 ~ 3 当量用いられる。反応は、 $-10 \sim 50^\circ C$ で行われ、1 ~ 24 時間で終了する。

【0032】また、化合物 (I I G) を THF 等の溶媒中、9-ボラビシクロ [3. 3. 1] ノナン (9-BBN) 等の還元剤と反応させ、ついで 1 規定水酸化ナトリウム存在下 3.5% 過酸化水素水等と反応させることによっても化合物 (I I H) を得ることができる。化合物 (I I G) に対して 9-BBN は 5 ~ 15 当量、1 規定水酸化ナトリウムは 2 ~ 10 当量、3.5% 過酸化水素水は 30 ~ 50 当量用いられる。反応は、 $-10 \sim 50^\circ C$ で行われ、5 ~ 24 時間で終了する。

工程 4-2

によっても製造することができる。

【0028】

【化 7】

する。

製造法 4

製造法 1 または 2 で得られる化合物のうち、 R^2 及び R^3 部分に官能基を有する化合物 (I I G) から、 R^2 及び R^3 部分に他の官能基を有する化合物 (I I H) を下記の工程によっても製造することができる。

【0030】

【化 8】

(式中、 R^{2a} 及び R^{3a} は少なくとも一方がニトロ置換されたアラルキルまたはアジド置換された低級アルキル、 R^{2b} 及び R^{3b} は少なくとも一方がアミノ置換されたアラルキルまたはアミノ置換された低級アルキルである)

化合物 (I I G) を THF、DMF 等の溶媒中、20% Pd (OH)₂/C または PtO₂ 等の触媒存在下接触還元を行うことにより、化合物 (I I H) を得ることができる。化合物 (I I G) に対して還元触媒は 10 ~ 100% (重量) 用いられる。反応は、 $-10 \sim 50^\circ C$ で行われ 30 分 ~ 24 時間で終了する。

工程 4-3

(式中、 R^{2a} 及び R^{3a} は少なくとも一方がアミノ置換されたアラルキルまたはアミノ置換された低級アルキル、 R^{2b} 及び R^{3b} は少なくとも一方が低級アルキルアミノ置換されたアラルキルまたは低級アルキルアミノ置換された低級アルキルである)

化合物 (I I G) を THF およびメタノールの混合溶媒等の溶媒中、シアノ水素化ホウ素ナトリウム存在下、アルデヒドと反応させることにより化合物 (I I H) を得ることができる。化合物 (I I G) に対してシアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびアルデヒドは 1 ~ 2 当量用いられる。反応は $-10 \sim 50^\circ C$ で行われ 1 ~ 24 時間で終了する。

50 工程 4-4

(式中、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がアミノ置換されたアルキルまたはアミノ置換された低級アルキル、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がジ低級アルキルアミノ置換されたアルキルまたはジ低級アルキルアミノ置換された低級アルキルである)

工程4-3と同様の工程により、化合物(11G)を得ることができる。ただし、化合物(11G)に対してシアノ水素化ホウ素ナトリウムおよびアルデヒドは1~20当量用いられる。

工程4-5

(式中、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方が低級アルケニル、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方が2つのヒドロキシで置換された低級アルキルである)

化合物(11G)をTHFおよびピリジンの混合溶媒(10/1)等の溶媒中、モルホリンN-オキシド存在下四酸化オスミウムと反応させることにより化合物(11H)を得ることができる。化合物(11G)に対して四酸化オスミウムは0.02~1当量、またモルホリンN-オキシドは1~5当量用いられ、反応は-10~50℃で行われ5~24時間で終了する。

工程4-6

(式中、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がヒドロキシ置換された低級アルキル、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がハロゲン及び/またはホルミルオキシ置換された低級アルキルである)

化合物(11G)をDMF等の溶媒中、トリフェニルフォスフィンおよびハロゲンと反応させることにより化合物(11H)を得ることができる。化合物(11G)に対してトリフェニルフォスフィンおよびハロゲンは2~6当量用いられる。反応は、-10~50℃で行われ、1~24時間で終了する。

工程4-7

(式中、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がハロゲン置換された低級アルキル、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方が NR^5 、 R^7 またはアジド置換された低級アルキルである)

化合物(11G)をDMF等の溶媒中、 HNR^5 、 R^7 またはアジ化ナトリウムと反応させることにより化合物(11H)を得ることができる。化合物(11G)に対して HNR^5 、 R^7 またはアジ化ナトリウムは2~10当量用いられる。反応は10~120℃で行われ1~24時間で終了する。

工程4-8

(式中、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がハロゲン置換された低級アルキル、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がイミダゾリル置換された低級アルキルである)

化合物(11G)をDMF等の溶媒中、水素化ナトリウム存在下イミダゾールと反応させることにより化合物(11H)を得ることができる。化合物(11G)に対して水素化ナトリウムおよびイミダゾールは2~5当量

用いられる。反応は、-10~50℃で行われ、10分~5時間で終了する。

工程4-9

(式中、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がアミノ置換された低級アルキル、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がグアニジド置換された低級アルキルである)

化合物(11G)をDMFおよびエタノール(2/3)等の溶媒中、炭酸水素ナトリウム存在下3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキシアミジン・硝酸塩と反応させることにより化合物(11H)を得ることができる。化合物(11G)に対して炭酸水素ナトリウムおよび3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキシアミジン・硝酸塩は1~2当量用いられる。反応は50~130℃で行われ1~8時間で終了する。

工程4-10

(式中、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方が低級アルコキシカルボニル置換された低級アルキル、 R^{2*} 及び R^{3*} は少なくとも一方がカルボキシ置換された低級アルキルである)

20 化合物(11G)をTHF及び水(3/1)等の溶媒中、水酸化リチウム、水酸化ナトリウム等を用いてアルカリ加水分解することにより、化合物(11H)を得ることができる。化合物(11G)に対してアルカリは1~5当量用いられる。反応は、0~50℃で行われ1~24時間で終了する。

【0033】 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 あるいは R^6 の置換基に含まれる官能基の変換は、上記工程以外にも公知の他の方法[例えば、コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ(Comprehensive Organic Transformations)、R. C. ラロック(Larock)著、(1989年)]によっても行うことができる。

【0034】上記製造法における生成物の単離、精製は、通常の有機合成で用いられる方法、例えば濾過、抽出、洗浄、乾燥、濃縮、結晶化、各種クロマトグラフィー等を適宜組み合わせで行うことができる。また、中間体においては、特に精製することなく次の反応に供することも可能である。化合物(11)には、位置異性体、幾何異性体または光学異性体のような異性体が存在し得るが、可能な異性体のいかなる比率における混合物も本発明に包含される。

【0035】化合物(11)の塩を取得したい場合には、化合物(11)の塩が得られる時はそのまま精製すればよく、また遊離の形で得られる時は適当な溶媒に溶解または懸濁し、酸を加え塩を形成させればよい。また、化合物(11)またはその薬理的に許容される塩は、水あるいは各種溶媒との付加物の形で存在することもあるが、それら付加物も本発明に包含される。

【0036】化合物(1)、(11)の具体例を第1表に示す。表中、Me、Et、Pr、i-Pr、Hex、

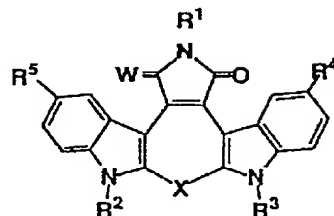
allyl、Bn、THPはそれぞれメチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ヘキシル、アリル、ベンジル、テトラヒドロピラニルを意味する。また、*印のつ

が、表の下に示す比率はR² 及びR³ の位置に対応したものではない。

【0037】

【表1】

第 1 表 (1)



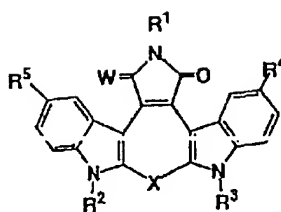
| 化合物 番号 | W | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | X |
|-----------|----------------|----------------|-------------------|-------------------|----------------|----------------|------|
| 1 | H ₂ | THP | Me | Me | H | H | bond |
| 2* | H ₂ | THP | allyl | H | H | H | bond |
| 3 | H ₂ | THP | allyl | allyl | H | H | bond |
| 4 | H ₂ | THP | Hex | Hex | H | H | bond |
| 5 | H ₂ | THP | Bn | Bn | H | H | bond |
| 6 | H ₂ | THP | Pr | Pr | H | H | bond |
| 7* | H ₂ | THP | iPr | H | H | H | bond |
| 8 | H ₂ | THP | CH ₂ - | CH ₂ - | H | H | bond |
| 9 | H ₂ | Me | Me | Me | H | H | bond |
| 10 | H ₂ | Bn | Me | Me | H | H | bond |
| 11 | H ₂ | Me | Bn | Bn | H | H | bond |
| 12 | H ₂ | Me | CH ₂ - | CH ₂ - | H | H | bond |
| 13 | H ₂ | Me | CH ₂ - | CH ₂ - | H | H | bond |
| 14* | H ₂ | Me | CH ₂ - | H | H | H | bond |
| 15* | H ₂ | Me | CH ₂ - | H | H | H | bond |

* 位置異性体の混合物：2 (1.4:1), 7 (7:1), 14 (4:1), 15 (12:1)

【0038】

【表2】

第 1 表 (2)



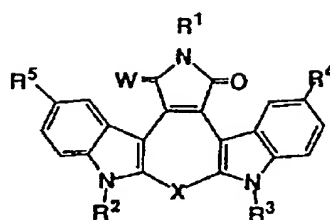
| 化合物 番号 | W | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | X | 塩 |
|-----------|----------------|----------------|--|-------------------|----------------|----------------|------|-----|
| 16 | H ₂ | THP | CH ₂ - | CH ₂ - | H | H | bond | |
| 17 | H ₂ | Me | CH ₂ - | CH ₂ - | H | H | bond | |
| 18* | H ₂ | Me | CH ₂ - | H | H | H | bond | |
| 19* | H ₂ | Me | CH ₂ - | H | H | H | bond | |
| 20 | H ₂ | Me | CH ₂ - | CH ₂ - | H | H | bond | |
| 21* | H ₂ | Me | CH ₂ - | H | H | H | bond | |
| 22 | O | Me | allyl | Me | H | H | bond | |
| 23 | O | Me | (CH ₂) ₃ OH | Me | H | H | bond | |
| 24 | O | Me | (CH ₂) ₃ Br | Me | H | H | bond | |
| 25 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe ₂ | Me | H | H | bond | HCl |
| 26 | O | Me | (CH ₂) ₃ NHMe | Me | H | H | bond | HCl |
| 27 | O | Me | (CH ₂) ₃ NEt ₂ | Me | H | H | bond | HCl |
| 28 | O | Me | (CH ₂) ₃ - | Me | H | H | bond | HCl |
| 29 | O | Me | (CH ₂) ₃ - | Me | H | H | bond | HCl |

* 位置異性体の混合物 : 18 (2.5:1), 19 (2.5:1), 21 (2.5:1)

【 0 0 3 9 】

【 表 3 】

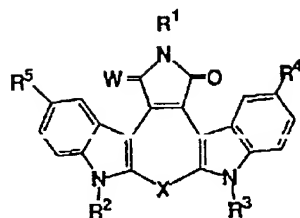
第 1 表 (3)



| 化合物 | | | | | | | | |
|-----|----------------|-----|---|----|-----|-----|------|------|
| 番号 | W | R1 | R2 | R3 | R4 | R5 | X | 塩 |
| 30 | O | Me | (CH ₂) ₃ -N ⁺ Me | Me | H | H | bond | 2HCl |
| 31 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMePr | Me | H | H | bond | HCl |
| 32 | O | Me | (CH ₂) ₃ -N ⁺ CN | Me | H | H | bond | HCl |
| 33 | O | Me | (CH ₂) ₃ N ₃ | Me | H | H | bond | |
| 34 | O | Me | (CH ₂) ₃ NH ₂ | Me | H | H | bond | |
| 35 | O | Me | (CH ₂) ₃ NH(C=NH)NH ₂ | Me | H | H | bond | |
| 36 | O | Me | CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH | Me | H | H | bond | |
| 37 | O | Me | CH ₂ CH(OCHO)CH ₂ Br | Me | H | H | bond | |
| 38 | O | Me | CH ₂ CH(OH)CH ₂ NMe ₂ | Me | H | H | bond | HCl |
| 39 | O | Me | (CH ₂) ₃ Br | Me | CHO | CHO | bond | |
| 40 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe ₂ | Me | OH | OH | bond | HCl |
| 41* | H ₂ | THP | allyl | H | H | H | bond | |
| 42 | H ₂ | THP | allyl | H | H | H | bond | |
| 43* | H ₂ | Me | allyl | Me | H | H | bond | |
| 44 | H ₂ | Me | CH ₂ CH(OH)CH ₃ | Me | H | H | bond | |
| 45* | H ₂ | Me | (CH ₂) ₃ OH | Me | H | H | bond | |
| 46* | H ₂ | Me | (CH ₂) ₃ Br | Me | H | H | bond | |
| 47* | H ₂ | Me | (CH ₂) ₃ NMe ₂ | Me | H | H | bond | HCl |

* 位置異性体の混合物 : 41 (4:1), 43 (4:1), 45 (4:1), 46 (4:1), 47 (5:1)

第 1 表 (4)



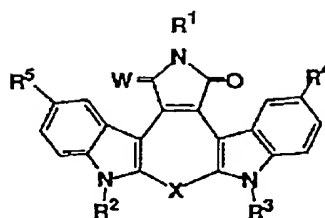
| 化合物 番号 | W | R¹ | R² | R³ | R⁴ | R⁵ | X | 塩 |
|-----------|----|----------|--------------|------------|----|----|------|------|
| 48 | H₂ | Me | (CH₂)₃N⁺ | Me | H | H | bond | HCl |
| 49 | H₂ | Me | (CH₂)₃N₃ | Me | H | H | bond | |
| 50 | H₂ | Me | (CH₂)₃NH₂ | Me | H | H | bond | HCl |
| 51 | H₂ | Me | (CH₂)₃NPr₂ | Me | H | H | bond | HCl |
| 52 | H₂ | Me | allyl | allyl | H | H | bond | |
| 53* | H₂ | Me | CH₂CH(OH)Me | H | H | H | bond | |
| 54 | H₂ | Me | (CH₂)₃OH | (CH₂)₃OH | H | H | bond | |
| 55 | H₂ | Me | (CH₂)₃Br | (CH₂)₃Br | H | H | bond | |
| 56 | H₂ | Me | (CH₂)₃NMe₂ | (CH₂)₃NMe₂ | H | H | bond | 2HCl |
| 57 | H₂ | Me | (CH₂)₃N⁺ | (CH₂)₃N⁺ | H | H | bond | 2HCl |
| 58 | H₂ | Me | (CH₂)₃N₃ | (CH₂)₃N₃ | H | H | bond | |
| 59 | H₂ | Me | (CH₂)₃NH₂ | (CH₂)₃NH₂ | H | H | bond | |
| 60 | H₂ | THP | (CH₂)₃OH | (CH₂)₃OH | H | H | bond | |
| 61 | H₂ | (CH₂)₃OH | (CH₂)₃OH | (CH₂)₃OH | H | H | bond | |
| 62* | H₂ | (CH₂)₃OH | CH₂CH(OH)CH₃ | H | H | H | bond | |
| 63* | H₂ | THP | (CH₂)₃OH | H | H | H | bond | |
| 64* | H₂ | THP | (CH₂)₃Br | H | H | H | bond | |
| 65* | H₂ | THP | (CH₂)₃NMe₂ | H | H | H | bond | HCl |

* 位置異性体の混合物 : 53 (1.5:1), 62 (2:1), 63 (1:1.5), 64 (1:1.5), 65 (1:1.5)

【 0 0 4 1 】

【 表 5 】

第 1 表 (5)



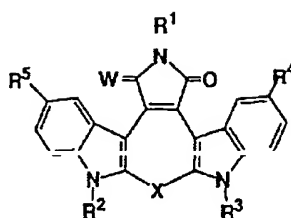
| 化合物 | | | | | | | | |
|-----|----------------|----------------|--|------------------------------------|----------------|----------------|------|------|
| 番号 | W | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | X | 塩 |
| 66 | H ₂ | THP | CH ₂ CO ₂ Et | CH ₂ CO ₂ Et | H | H | bond | |
| 67* | H ₂ | THP | CH ₂ CO ₂ Et | H | H | H | bond | |
| 68* | H ₂ | THP | (CH ₂) ₂ OH | H | H | H | bond | |
| 69* | H ₂ | THP | (CH ₂) ₂ NH ₂ | H | H | H | bond | |
| 70* | H ₂ | Me | CH ₂ CO ₂ Et | H | H | H | bond | |
| 71* | H ₂ | Me | (CH ₂) ₂ OH | H | H | H | bond | |
| 72* | H ₂ | Me | (CH ₂) ₂ Br | H | H | H | bond | |
| 73* | H ₂ | Me | (CH ₂) ₂ NMe ₂ | H | H | H | bond | HCl |
| 74 | H ₂ | THP | CH ₂ CO ₂ H | CH ₂ CO ₂ H | H | H | bond | 2K |
| 75* | H ₂ | THP | CH ₂ CO ₂ H | H | H | H | bond | K |
| 76 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe ₂ | Me | H | H | H,H | HCl |
| 77 | O | Me | Bn | Bn | H | H | H,H | |
| 78 | O | Me | CH ₂ ⌢NO ₂ | CH ₂ ⌢NO ₂ | H | H | H,H | |
| 79 | O | Me | CH ₂ ⌢NH ₂ | CH ₂ ⌢NH ₂ | H | H | H,H | 2HCl |

* 位置異性体の混合物 : 67 (2.5:1), 68 (2.5:1), 69 (2:1), 70 (4:1),
71 (4:1), 72 (4:1), 73 (4:1), 75 (1.5:1)

【 0 0 4 2 】

【表 6】

第 1 表 (6)



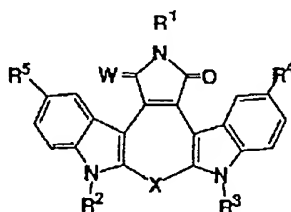
| 化合物 | | | | | | | | |
|-----|----------------|----------------|--|--|----------------|----------------|------|-----|
| 番号 | W | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | X | 塩 |
| 80 | H ₂ | Me | H | H | H | H | bond | |
| 81 | O | Me | allyl | H | H | H | bond | |
| 82 | O | Me | allyl | allyl | H | H | bond | |
| 83 | O | Me | CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH | H | H | H | bond | |
| 84 | O | Me | CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH | CH ₂ CH(OH)CH ₂ OH | H | H | bond | |
| 85 | H ₂ | H | CH ₂ CO ₂ Et | CH ₂ CO ₂ Et | H | H | bond | |
| 86 | H ₂ | H | (CH ₂) ₃ OH | (CH ₂) ₃ OH | H | H | bond | |
| 87* | H ₂ | H | (CH ₂) ₂ OH | H | H | H | bond | |
| 88 | H ₂ | H | (CH ₂) ₃ -N ⁺ Ph | H | H | H | bond | HCl |
| 89 | H ₂ | THP | H | H | H | H | bond | |
| 90 | H ₂ | H | Bn | Bn | H | H | bond | |
| 91 | H ₂ | H | Me | Me | H | H | bond | |
| 92* | H ₂ | H | (CH ₂) ₃ NMe ₂ | H | H | H | bond | HCl |
| 93 | O | Me | H | H | H | H | H,H | |

* 位置異性体の混合物 : 87(3:1), 92(1:1.5)

【 0 0 4 3 】

【表 7】

第 1 表 (7)

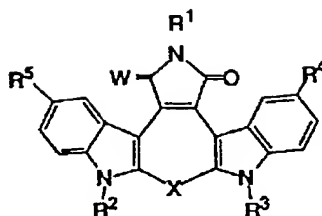


| 化合物 | | | | | | | | |
|-----|---|----------------|--|----------------|----------------|----------------|------|-----|
| 番号 | W | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | X | 塩 |
| 94 | O | Me | (CH ₂) ₃ NH ⁺ i-Pr | Me | H | H | bond | HCl |
| 95 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe ⁺ i-Pr | Me | H | H | bond | HCl |
| 96 | O | Me | (CH ₂) ₃ NH- | Me | H | H | bond | HCl |
| 97 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe- | Me | H | H | bond | HCl |
| 98 | O | Me | (CH ₂) ₃ NH- | Me | H | H | bond | HCl |
| 99 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe- | Me | H | H | bond | HCl |
| 100 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₃ CH ₃ | Me | H | H | bond | HCl |
| 101 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMeCH ₂ CHMe ₂ | Me | H | H | bond | HCl |
| 102 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₂ CHMe ₂ | Me | H | H | bond | HCl |
| 103 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMeCHEt ₂ | Me | H | H | bond | HCl |
| 104 | O | Me | (CH ₂) ₃ NEt ⁺ i-Pr | Me | H | H | bond | HCl |
| 105 | O | Me | (CH ₂) ₃ NEt ⁺ i-Pr | Me | H | H | bond | HCl |

【 0 0 4 4 】

50 【表 8】

第 1 表 (8)



| 化合物 番号 | W | R ¹ | R ² | R ³ | R ⁴ | R ⁵ | X | 塩 |
|-----------|---|----------------|---|----------------|----------------|----------------|------|-----|
| 106 | O | Me | (CH ₂) ₃ NMe(CH ₂) ₂ OH | Me | H | H | bond | HCl |
| 107 | O | Me | | H | H | H | bond | |
| 108 | O | Me | (CH ₂) ₃ NEt ₂ | Me | OH | OH | bond | HCl |
| 109 | O | Me | (CH ₂) ₃ Br | Me | Br | Br | bond | |
| 110 | O | Me | (CH ₂) ₃ NEt ₂ | Me | Br | Br | bond | HCl |

【0045】化合物80～84は、国際出願PCT/J P 93/01346（国際公開WO 94/06799）に記載されているものであるが、参考例に示す。また、参考例に記載の化合物85～88は、その類似化合物が特開平2-149520に開示されている。次に、公知化合物89～93の物性値を示す。

- ・化合物89： Fab-MS(m/z); 396 (M+1)⁺
- ・化合物90： Fab-MS(m/z); 492 (M+1)⁺
- ・化合物91： Fab-MS(m/z); 339 (M)⁺
- ・化合物92： Fab-MS(m/z); 397 (M+1)⁺
- ・化合物93： Fab-MS(m/z); 342 (M+1)⁺

化合物89は、ジャーナル・オブ・ケミカル・ソサイエティー・パーキンソンズ I (J. Chem. Soc. Perkin Trans I)、2475頁(1990年)；化合物90及び92は、特開平2-149520；化合物91は、バイオオーガニック・アンド・メディシナル・ケミストリー・レターズ(Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters)、3巻、1959頁(1993年)；化合物93は、テトラヘドロン(Tetrahedron)、44巻、2887頁(1988年)にそれぞれ製造法及び更に詳しい物性値が記載されている。

【0046】化合物(1)またはその薬理的に許容される塩は、その薬理作用及びその投与目的に応じ、そのままあるいは各種の製薬形態で使用する事ができる。本発明の製薬組成物は、活性成分として有効な量の化合物(1)またはその薬理的に許容される塩を薬理的に許容される担体と均一に混合して製造できる。この担体は投与に対して望ましい製剤の形態に応じて、広い範囲の形態をとることができる。これらの製薬組成物は、経口的または軟膏、注射などの非経口的投与に対して適する単位服用形態にあることが望ましい。

【0047】錠剤の調製にあたっては、例えば乳糖、グルコース、ショ糖、マンニット、メチルセルロース等の賦形剤、デンプン、アルギン酸ナトリウム、カルボキシ

メチルセルロースカルシウム、結晶セルロース等の崩壊剤、ステアリン酸マグネシウム、タルク等の滑沢剤、ゼラチン、ポリビニルアルコール、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース、メチルセルロース等の結合剤、ショ糖脂肪酸エステル、ソルビット脂肪酸エステル等の界面活性剤などを常法に従って用いればよい。錠剤1個あたり50～200mgの活性成分を含有する錠剤が好適である。

【0048】顆粒剤の調製にあたっては、例えば乳糖、ショ糖等の賦形剤、澱粉等の崩壊剤、ゼラチン等の結合剤などを常法により用いればよい。粉剤の調製にあたっては、例えば乳糖、マンニット等の賦形剤などを常法に従って用いればよい。カプセル剤の調製にあたっては、例えばゼラチン、水、ショ糖、アラビアゴム、ソルビット、グリセリン、結晶セルロース、ステアリン酸マグネシウム、タルク等を常法により用いればよい。カプセル1個あたり50～200mgの活性成分を含有するカプセルが好適である。

【0049】シロップ剤の調製にあたっては、例えばショ糖などの糖、水、エタノール等を常法により用いればよい。軟膏の調製にあたっては、例えばワセリン、液体パラフィン、ラノリン、マクロゴール等の軟膏基剤、ラウリル乳酸ナトリウム、塩化ベンザルコニウム、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、カルボキシメチルセルロースナトリウム、アラビアゴム等の乳化剤などを常法により用いればよい。

【0050】注射剤の調製にあたっては、水、生理食塩水、植物油（例えばオリーブ油、落花生油など）、オレイン酸エチル、プロピレングリコール等の溶剤、安息香酸ナトリウム、サリチル酸ナトリウム、ウレタン等の可溶化剤、食塩、グルコースなどの等張化剤、フェノール、クレゾール、p-ヒドロキシ安息香酸エステル、クロロブタノール等の保存剤、アスコルビン酸、ピロ亜硫

酸ナトリウム等の抗酸化剤などを常法により用いればよい。

【0051】化合物(1)もしくはその薬理的に許容される塩は、経口的または軟膏、注射として非経口的に投与可能であり、その有効容量および投与回数は投与形態、患者の年齢、体重、症状等により異なるが、通常一日当たり、6.0～300mg/kgを1～4回に分けて投与するのが好ましい。次に化合物(1)の毒性及び活性について試験例で説明する。

【0052】試験例1 巨核球コロニー形成の促進作用

8週齢Balb/cマウスを屠殺後、大腿骨、頸骨を取り出し両端を切断した。IMDM (ギブコ社製 430-2200EA)溶液を入れた注射器を用いて大腿骨、頸骨の切断片から骨髓細胞を取得し、該骨髓細胞を試験管に吹き出した。5分間静置後、ピペットを用いて上清を得た。骨髓細胞(5000 cells)、牛血清アルブミン(2%：シグマ社製 A4508)、トランスフェリン(600 μg/ml：ベーリンガーマンハイム社製 652202)、IL-3(100U /ml)、コレステロール(16 μg/ml：ワコー社製 036-0641)、寒天(0.6%：ディフコ社製 0142-02)からなる反応組成物中に各濃度の試験化合物を添加し、ラックス社製35mmディッシュに1mlずつ入れ、37℃、5%CO₂、95%以上の湿度の条件下、7日間培養した。骨髓細胞にIL-3を単独添加したものをコントロールとした。培養終了後、濾紙(ワットマン社製 1001-055)を用いて寒天を乾燥させ、2.5%グルタルアルデヒドにより固定した後、アセチルコリンエステラーゼ染色(ACHE染色)を行った。

【0053】なお、ACHE染色は以下の方法により行った。

ACHE染色法：ヨウ化アセチルチオコリン 0.67mg/ml、クエン酸ナトリウム 2.94mg/ml、硫酸銅(II) 7.5mg/ml、フェリシアン化カリウム 1.65mg/mlの溶液をサンプルに加え室温、暗所で4～6時間放置した。赤褐色に染まった巨核球細胞4個以上を1コロニーとして、1ディッシュあたりのコロニー数を顕鏡により計算し、結果をコントロールに対する相対値として第2表に示す(表中、相対

試験化合物投与の処理群マウスの血小板数

対照群マウスの血小板数

【0057】

値はコントロールを100とした場合の値を示す)。

【0054】

【表9】

第2表 化合物(1)の巨核球コロニー形成促進効果

| 化合物 | 濃度 (μM) | 相対値 |
|--------|---------|-----|
| コントロール | | 100 |
| 9 | 1 | 128 |
| 20 | 1 | 140 |
| 26 | 1 | 117 |
| 53 | 1 | 107 |
| 80 | 1 | 111 |
| 81 | 10 | 113 |
| 82 | 1 | 101 |
| 83 | 1 | 111 |
| 84 | 10 | 132 |
| 85 | 1 | 125 |
| 86 | 1 | 131 |
| 87 | 1 | 108 |
| 88 | 1 | 120 |
| 89 | 1 | 110 |
| 90 | 10 | 106 |
| 91 | 1 | 111 |
| 92 | 1 | 128 |
| 93 | 1 | 109 |
| 110 | 1 | 137 |

【0055】試験例2 マウスにおける血小板産性促進作用

Balb/cマウス(雄、7週齢)に試験化合物を腹腔内に試験の1日目より1日1回連続5日間投与した(処理群、1群4匹)。対照群(1群4匹)は溶媒(5%Tween 80/水)のみ投与した。試験の15日目に個体毎に眼底静脈より採血しマイクロカウンター(東亜医用電子社製、CC-180A型)により血小板数を計測した。試験化合物の効果を検討するために、対照群に比べて試験化合物投与を受けた処理群の血小板数の増加率(%)を次式から算出した。その結果を第3表に示す。

【0056】

【数1】

X 100

【表10】

第3表 血小板数に対する化合物 (I) の増加効果

| 試験化合物 | 投与量 (mg/kg) | 血小板増加率 (%) |
|-------|-------------|------------|
| 25 | 20 | 151 |
| 27 | 40 | 187 |
| 31 | 40 | 161 |
| 47 | 10 | 116 |
| 108 | 25 | 179 |
| 110 | 40 | 184 |

【0058】試験例3 急性毒性試験

6週令、雄のDDYマウス(1群3匹)に、試験化合物の磷酸緩衝生理食塩水0.2mlを腹腔内に投与し、24時間後の生存率から50%生存投与量(LD₅₀)を算出した結果、化合物1~110はいずれもLD₅₀:10mg/kg以上であった。

【0059】以下に実施例及び参考例を記す。下記説明中、brine、MgSO₄、AcOEt、CHCl₃、MeOHは、それぞれ飽和食塩水、硫酸マグネシウム、酢酸エチル、クロロホルム、メタノールを表す。なお、原料として用いる公知化合物で前述していない化合物(C)、(D)、(E)、(F)の参考文献と構造を

以下に示す。

・化合物(C):ジャーナル・オブ・アンティバイオティクス(J. Antibiot.)、39巻、1072頁(1986年)

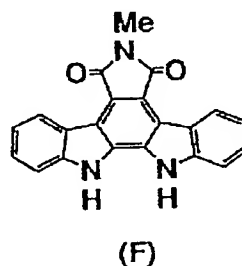
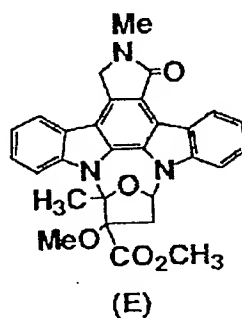
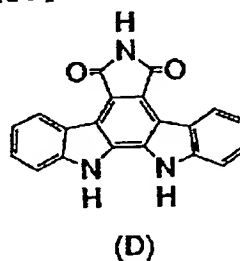
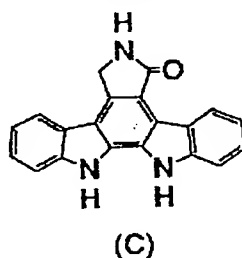
・化合物(D):ピュア・アンド・アプライド・ケミストリー(Pure Appl. Chem.)、61巻、281頁(1989年)

・化合物(E):特開昭63-295588

・化合物(F):テトロヘドロン・レターズ(Tet. Lett.)、34巻、5329頁(1993年)

【0060】

【化9】



【0061】

【実施例】

【0062】実施例1 化合物1

前記公知化合物89、100mg(0.25mmol)をDMF6mlに溶解し、60%水素化ナトリウム30mg(0.75mmol)を氷冷下に加え10分間攪拌後、同温度でヨウ化メチル0.047ml(0.75mmol)を加え2時間攪拌した。反応溶液をクロロホルムで希釈後水を加え有機層を分取し、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカ

ラムクロマトグラフィー(AcOEt/トルエン 1/9)で精製し、化合物1、81mg(77%)を得た。

【0063】¹HNMR(DMSO-d₆) δ:1.557-2.138(m, 6H), 3.625-3.677(m, 1H), 4.001(m, 1H), 4.266(s, 3H), 4.308(s, 3H), 5.050(d, 1H, J=17.3Hz), 5.138(d, 1H, J=17.3Hz), 5.453(dd, 1H, J=2.0Hz, 11.1Hz), 7.291-7.801(m, 6H), 8.172(d, 1H, J=7.6Hz), 9.390(d, 1H, J=7.7Hz).

Fab-MS(m/z): 436(M+1)⁺

【0064】実施例2 化合物2及び化合物3

実施例1に準じて、化合物89、337mg(0.85

mmol) 及び水素化ナトリウム 41mg (1.02mmol)、臭化アリル 0.088ml (1.02mmol) より、化合物 2 (モノアリル体) 109mg (30%) 及び化合物 3 (ジアリル体) 217mg (54%) を得た。

・化合物 2 (1.4 : 1 の位置異性体混合物)

¹H NMR(DMSO-d₆) δ; 1.562-2.149(m, 6H), 3.628-3.719(m, 1H), 3.991-4.022(m, 1H), 4.679(dd, 0.59H, J=1.3Hz, 17.3Hz), 4.757(d, 0.41H, J=17.0Hz), 5.003-5.172(m, 3H), 5.465(dd, 1H, J=1.7Hz, 10.9Hz), 5.576(m, 2H), 6.111-6.222(m, 1H), 7.173-8.177(m, 7H), 9.302(d, 0.41H, J=8.1Hz), 9.353(d, 0.59H, J=8.1Hz), 11.555(s, 0.41H), 11.713(s, 0.59H). Fab-MS(m/z); 436(M+1)⁺

・化合物 3

¹H NMR(DMSO-d₆) δ; 1.563-2.154(m, 6H), 3.657(m, 1H), 4.008(m, 1H), 5.044-5.478(m, 11H), 6.153(m, 2H), 7.240-7.640(m, 6H), 8.167(d, 1H, J=7.8Hz), 9.415(d, 1H, J=7.8Hz). Fab-MS(m/z); 476(M+1)⁺

【0065】実施例 3 化合物 4

実施例 1 に準じて、化合物 89、100mg (0.25mmol) 及び水素化ナトリウム 30mg (0.75mmol)、ヨウ化ヘキシル 0.11ml (0.75mmol) より、化合物 4、31mg (22%) を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ; 0.589(t, 3H, J=7.2Hz), 0.597(t, 3H, J=7.2Hz), 0.782-1.051(m, 12H), 1.415-2.128(m, 10H), 3.651(m, 1H), 3.998(m, 1H), 4.676(t, 2H, J=7.3Hz), 4.724(t, 2H, J=7.3Hz), 5.040(d, 1H, J=17.5Hz), 5.140(d, 1H, J=17.5Hz), 7.283-7.876(m, 6H), 8.154(d, 1H, J=7.7Hz), 9.370(d, 1H, J=7.4Hz).

Fab-MS(m/z); 563(M)⁺

【0066】実施例 4 化合物 5

実施例 1 に準じて、化合物 89、119mg (0.3mmol) 及び水素化ナトリウム 36mg (0.9mmol)、臭化ベンジル 0.1ml (0.9mmol) より、化合物 5、82mg (47%) を得た。

¹H NMR(CDC1₃) δ; 1.54-2.075(m, 6H), 3.837(m, 1H), 4.129(m, 1H), 5.055(d, 1H, J=16.6Hz), 5.232(d, 1H, J=16.6Hz), 5.356(s, 3H), 5.420(s, 3H), 5.707(d, 1H, J=8.0Hz), 6.926-7.386(m, 16H), 8.034(dd, 1H, J=3.2Hz, 5.8Hz), 9.620(dd, 1H, J=3.2Hz, 5.8Hz).

Fab-MS(m/z); 576(M+1)⁺

【0067】実施例 5 化合物 6

実施例 1 に準じて、化合物 89、200mg (0.5mmol) 及び水素化ナトリウム 60mg (1.5mmol)、ヨウ化プロピル 0.15ml (1.5mmol) より化合物 6、134mg (56%) を得た。

¹H NMR(CDC1₃) δ; 0.539(t, 3H, J=7.4Hz), 0.579(t, 3H, J=7.4Hz), 1.532-2.173(m, 6H), 3.807(dt, 1H, J=2.7Hz, 11.7Hz), 4.111(m, 1H), 4.551(t, 2H, J=7.6Hz), 4.614(t, 2H, J=7.6Hz), 4.989(d, 1H, J=16.6Hz), 5.155(d, 1H, J=16.6Hz), 5.6

65(dd, 1H, J=2.4Hz, 10.5Hz), 7.333-7.643(m, 6H), 7.992(d, 1H, J=0.9Hz, 7.8Hz), 9.538(d, 1H, J=8.0Hz).

Fab-MS(m/z); 479(M)⁺

【0068】実施例 6 化合物 7

実施例 1 に準じて、化合物 89、200mg (0.5mmol) 及び水素化ナトリウム 60mg (1.5mmol)、臭化イソプロピル 0.14ml (1.5mmol) より、化合物 7、13mg (6%) を 7 : 1 の位置異性体の混合物として得た。

【0069】¹H NMR(DMSO-d₆) δ; 1.557-2.117(m, 7.56H), 1.808(d, 5.22H, J=6.9Hz), 1.819(d, 5.22H, J=6.9Hz), 3.619-3.683(m, 1H), 4.003(m, 1H), 5.051(d, 1H, J=17.3Hz), 5.140(d, 1H, J=17.3Hz), 5.454(dd, 1H, J=2.0Hz, 11.0Hz), 5.722(qui, 1H, J=6.9Hz), 7.141-7.931(m, 7H), 8.152(d, 0.87H, J=7.8Hz), 8.450(d, 0.13H, J=7.8Hz), 9.407(d, 0.13H, J=7.1Hz), 9.474(dd, 0.87H, J=0.5Hz, 8.1Hz), 11.848(s, 0.13H), 11.869(s, 0.87H).

Fab-MS(m/z); 437(M)⁺

【0070】実施例 7 化合物 8

実施例 1 に準じて、化合物 89、40mg (0.5mmol) 及び水素化ナトリウム 12mg (0.3mmol)、臭化 p-ニトロベンジル 86mg (0.4mmol) より、化合物 8、24mg (36%) を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ; 1.587-2.135(m, 6H), 3.664(m, 1H), 4.020(m, 1H), 5.119(d, 1H, J=17.8Hz), 5.214(d, 1H, J=17.9Hz), 5.483(d, 1H, J=8.8Hz), 5.630(s, 2H), 5.701(s, 2H), 7.112-7.469(m, 10H), 8.049(d, 2H, J=8.8Hz), 8.065(d, 2H, J=8.8Hz), 8.226(d, 1H, J=6.8Hz), 9.437(d, 1H, J=7.4Hz).

Fab-MS(m/z); 666(M+1)⁺

30 【0071】実施例 8 化合物 9

実施例 1 に準じて、公知化合物 (C)、78mg (0.25mmol) 及び水素化ナトリウム 50mg (1.25mmol)、ヨウ化メチル 0.095ml (1.5mmol) より、化合物 9、37mg (42%) を得た。

¹H NMR(CDC1₃) δ; 3.288(s, 3H), 4.132(s, 3H), 4.209(s, 3H), 4.819(s, 2H), 7.378-7.559(m, 6H), 7.903(d, 1H, J=7.5Hz), 9.545(d, 1H, J=8.1Hz).

Fab-MS(m/z); 353(M)⁺

【0072】実施例 9 化合物 10

40 実施例 1 に準じて、前記公知化合物 91、33mg (0.08mmol) 及び水素化ナトリウム 5mg (0.12mmol)、臭化ベンジル 0.019ml (0.16mmol) より、化合物 10、20mg (59%) を得た。

¹H NMR(DMSO-d₆) δ; 3.275(s, 3H), 4.261(s, 3H), 4.293(s, 3H), 4.915(s, 2H), 4.994(s, 2H), 7.271-7.798(m, 11H), 8.004(d, 1H, J=7.9Hz), 9.455(d, 1H, J=7.6Hz).

Fab-MS(m/z); 429(M)⁺

【0073】実施例 10 化合物 11

50 実施例 1 に準じて、前記公知化合物 90、49mg

(0.1 mmol) 及び水素化ナトリウム 5 mg (0.12 mmol)、ヨウ化メチル 0.009 ml (0.15 mmol) より、化合物 11、24 mg (47%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 3.278(s, 3H), 5.108(s, 2H), 5.598(s, 2H), 5.657(s, 2H), 6.854-7.458(m, 16H), 8.071(d, 1H, J=8.0 Hz), 9.465(d, 1H, J=8.8 Hz).

Fab-MS(m/z): 506(M+1) $^+$

【0074】実施例 11 化合物 12

実施例 1 に準じて、参考例 1 記載の化合物 80、100 mg (0.3 mmol) 及び水素化ナトリウム 36 mg (0.9 mmol)、臭化 p-ニトロベンジル 194 mg (0.9 mmol) より、化合物 12、105 mg (59%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 3.287(s, 3H), 5.111(s, 2H), 5.590(s, 2H), 5.657(s, 2H), 7.130-7.457(m, 10H), 8.067(d, 2H, J=8.8 Hz), 8.077(d, 2H, J=8.8 Hz), 8.103(d, 1H, J=8.1 Hz), 9.491(d, 1H, J=7.8 Hz).

Fab-MS(m/z): 596(M+1) $^+$

【0076】実施例 12 化合物 13

実施例 1 に準じて、参考例 1 記載の化合物 80、100 mg (0.3 mmol) 及び水素化ナトリウム 36 mg (0.9 mmol)、臭化 o-ニトロベンジル 194 mg (0.9 mmol) より、化合物 13、77 mg (43%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 5.173(s, 2H), 5.717(s, 2H), 5.775(s, 2H), 7.090-7.712(m, 12H), 8.126-8.169(m, 3H), 9.577(d, 1H, J=6.8 Hz).

Fab-MS(m/z): 596(M+1) $^+$

【0077】実施例 13 化合物 14

実施例 1 に準じて、参考例 1 記載の化合物 80、100 mg (0.3 mmol) 及び水素化ナトリウム 12 mg (0.3 mmol)、臭化 o-ニトロベンジル 65 mg (0.3 mmol) より、化合物 14、40 mg (29%) を 4 : 1 の位置異性体の混合物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 5.091(s, 0.4H), 5.132(s, 1.6H), 6.116(d, 0.2H, J=8.1 Hz), 6.211(d, 0.8H, J=7.1 Hz), 6.552(s, 0.4H), 6.567(s, 1.6H), 7.191-7.668(m, 8H), 8.037(d, 0.8H, J=7.6 Hz), 8.326(dd, 1H, J=1.4 Hz, 8.3 Hz), 9.349(d, 0.8H, J=7.9 Hz), 9.479(d, 0.2H, J=8.3 Hz), 11.502(s, 0.8H), 11.653(s, 0.2H).

Fab-MS(m/z): 461(M+1) $^+$

【0079】実施例 14 化合物 15

実施例 1 に準じて、参考例 1 記載の化合物 80、300 mg (0.9 mmol) 及び水素化ナトリウム 36 mg (0.9 mmol)、臭化 p-ニトロベンジル 195 mg (0.9 mmol) より、化合物 15、131 mg (32%) を 12 : 1 の位置異性体の混合物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 5.082(s, 0.16H), 5.099

(s, 1.84H), 6.365(s, 0.16H), 6.383(s, 1.84H), 7.218-7.717(m, 8H), 8.087-8.122(m, 3H), 9.355(d, 0.92H, J=7.9 Hz), 9.434(d, 0.08H, J=7.5 Hz), 11.650(s, 0.92H), 11.795(s, 0.08H).

Fab-MS(m/z): 460(M) $^+$

【0081】実施例 15 化合物 16

化合物 8、227 mg を THF 20 ml に溶解し、10% Pd/C、50 mg を加え水素気流下室温で 1 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し溶媒を留去後残さを分取 TLC (10% MeOH/CHCl₃) で精製し、化合物 16、17 mg (8%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{CDCl}_3)$ δ : 1.613-2.107(m, 6H), 3.828(dt, 1H, J=2.4 Hz, 11.8 Hz), 4.135(m, 1H), 5.024(d, 1H, J=16.4 Hz), 5.201(d, 1H, J=16.4 Hz), 5.307(s, 2H), 5.361(s, 2H), 5.694(dd, 1H, J=2.3 Hz, 10.5 Hz), 6.561-6.582(m, 4H), 6.756(d, 1H, J=8.4 Hz), 6.788(d, 1H, J=8.3 Hz), 7.157-7.385(m, 6H), 7.994(dd, 1H, J=1.5 Hz, 6.3 Hz), 9.605(dt, 1H, J=7.8 Hz, 1.2 Hz).

Fab-MS(m/z): 606(M+1) $^+$

20 【0083】実施例 16 化合物 17

化合物 12、50 mg を THF 10 ml に溶解し PtO₂、5 mg を加え水素気流下室温で 40 分攪拌した。反応溶液をセライト濾過し溶媒を留去後残さを THF 5 ml に溶解し 0.6 規定 HCl/AcOEt 1 ml を加え析出物を濾取し、化合物 17、48 mg (93%) を得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 3.275(s, 3H), 5.091(s, 2H), 5.571(s, 2H), 5.631(s, 2H), 6.911-7.473(m, 14H), 8.065(d, 1H, J=7.5 Hz), 9.452(d, 1H, J=8.0 Hz).

30 Fab-MS(m/z): 536(M+1) $^+$

【0085】実施例 17 化合物 18

実施例 16 に準じて化合物 14、45 mg および PtO₂、5 mg より化合物 18、21 mg (45%) を 2 : 5 : 1 の位置異性体混合物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 5.080(s, 0.56H), 5.103(s, 1.44H), 6.009(d, 0.28H, J=6.7 Hz), 6.035(s, 2H), 6.094(d, 0.72H, J=7.7 Hz), 7.142-7.707(m, 6H), 8.046(d, 0.28H, J=7.7 Hz), 8.095(d, 0.72H, J=7.6 Hz), 9.341(d, 0.72H, J=8.0 Hz), 9.423(d, 0.28H, J=7.9 Hz), 11.701(s, 0.72H), 11.848(s, 0.28H).

40 Fab-MS(m/z): 430(M) $^+$

【0086】実施例 18 化合物 19

化合物 15、121 mg を DMF 3 ml に溶解し、20% Pd(OH)₂/C、65 mg を加え水素気流下室温で 2.5 時間攪拌した。反応溶液をセライト濾過し溶媒を留去後、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (10% アセトン/トルエン) で精製し、化合物 19、80 mg (72%) を 2 : 5 : 1 の位置異性体混合物として得た。

$^1\text{H NMR}(\text{DMSO}-d_6)$ δ : 5.060(s, 1.44H), 5.067(s, 0.56H), 5.967(s, 0.56H), 5.984(s, 1.44H), 6.370(d, 0.

56H, J=8.5Hz), 6.384(d, 1.44H, J=8.5Hz), 6.853(d, 0.56H, J=8.5Hz), 6.901(d, 1.44H, J=8.5Hz), 7.216-7.752(m, 6H), 8.036(d, 0.72H, J=7.5Hz), 9.359(d, 0.28H, J=7.9Hz), 9.382(d, 0.72H, J=8.3Hz), 11.679(s, 0.72H), 11.816(s, 0.28H).

Fab-MS(m/z): 431(M+1)⁺

【0088】実施例 19 化合物 20

化合物 17、8mg (0.013mmol) を THF 0.2ml および MeOH 0.3ml に溶解し、氷冷下 35%ホルムアルデヒド 0.046ml およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム 8mg を加えた後、3規定 HCl で pH 3~4 に調整し 4.5 時間攪拌した。反応溶液を CHCl₃ で希釈後、炭酸水素ナトリウム水溶液、次いで brine 洗浄し、Na₂SO₄ 乾燥した。溶媒を留去後残さを分取 TLC (2%MeOH/CHCl₃) で精製し、化合物 20、6mg (75%) を得た。

【0089】¹HNMR(CDCl₃) δ: 2.939(s, 12H), 3.400(s, 3H), 4.969(s, 2H), 5.337(s, 2H), 5.385(s, 2H), 6.625(d, 4H, J=8.5Hz), 6.830(d, 2H, J=8.8Hz), 6.844(d, 2H, J=8.8Hz), 7.180-7.384(m, 6H), 7.940(d, 1H, J=7.7Hz), 9.635(d, 1H, J=7.3Hz).

Fab-MS(m/z): 592(M+1)⁺

【0090】実施例 20 化合物 21

実施例 19 に準じて、化合物 18、10mg (0.016mmol) より化合物 21、5mg (68%) を 2.5:1 の位置異性体混合物として得た。

¹HNMR(CDCl₃) δ: 2.995(s, 6H), 3.101(s, 2.16H), 3.135(s, 0.84H), 4.084(s, 2H), 5.541(s, 2H), 6.634-7.638(m, 10H), 7.711(d, 1H, J=8.3Hz), 9.533(d, 0.72H, J=7.9Hz), 9.653(d, 0.28H, J=7.9Hz), 9.744(s, 0.72H), 10.361(s, 0.28H).

Fab-MS(m/z): 459(M+1)⁺

【0091】実施例 21 化合物 22

公知化合物 (C) 3.89g (11.9mmol) を DMF 250ml に溶解し、炭酸カリウム 3.30g (23.9mmol) を加え、アルゴン雰囲気下室温で 2 時間攪拌し、ヨウ化メチル 1.48ml (23.8mmol) を加えて 3.5 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、1 時間攪拌した後、生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥した。得られた結晶を DMF 300ml に溶解し、0℃でカリウムtert-ブトキシド 1.98g (17.6mmol) を加え、アルゴン雰囲気下 1 時間攪拌した後、臭化アリル 1.53ml (17.7mmol) を加え室温で 5 時間攪拌した。氷水を加えて反応を停止し、THF で抽出し、brine 洗浄し MgSO₄ 乾燥後溶媒を留去した。残さをイソプロパノールでトリチュレーションして、化合物 22、3.07g (66%) を得た。

【0092】¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 3.006(s, 3H), 4.060(s, 3H), 5.151(d, 2H, J=3.9Hz), 5.246(dd, 1H, J=1.2Hz, 17.3Hz), 5.360(dd, 1H, J=1.2Hz, 10.5Hz), 6.177(ddt, 1H, J=3.9Hz, 10.5Hz, 17.3H

z), 7.35-7.43(m, 2H), 7.56-7.71(m, 4H), 9.052(d, 1H, J=7.9Hz), 9.102(d, 1H, J=7.8Hz).

Fab-MS(m/z): 394(M+1)⁺

【0093】実施例 22 化合物 23

化合物 22、996mg (2.53mmol) を THF 100ml に溶解し、9-BBN 二量体 3.09g (25.3mmol) を加え、アルゴン雰囲気下室温で終夜攪拌した。反応液を 0℃に冷却し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 9ml 及び 35%過酸化水素水 9ml を加え、さらに 30 分間攪拌した。反応液を水で希釈し、AcOEt で抽出し、水、brine 洗浄後 MgSO₄ 乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH 40/1)で精製した後、AcOEt-ジイソプロピルエーテル混合溶媒により結晶化し、化合物 23、485mg (47%) を得た。

【0094】¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 1.72-1.78(m, 2H), 3.11-3.16(m, 2H), 3.144(s, 3H), 4.227(s, 3H), 4.451(t, 1H, J=5.0Hz), 4.846(t, 2H, J=7.5Hz), 7.38-7.44(m, 2H), 7.629(ddd, 1H, J=1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.653(ddd, 1H, J=1.2Hz, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.766(d, 1H, J=8.2Hz), 7.861(d, 1H, J=8.3Hz), 9.129(d, 1H, J=7.9Hz), 9.157(d, 1H, J=7.9Hz).

Fab-MS(m/z): 412(M+1)⁺

【0095】実施例 23 化合物 24

化合物 23、376mg (0.914mmol) を DMF 5ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃でトリフェニルホスフィン 721mg (2.75mmol) 及び臭素 0.14ml (2.7mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。水を加えて反応を停止し、AcOEt で抽出し、水、brine 洗浄後 MgSO₄ 乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt/トルエン 1/15)で精製し、化合物 24、372mg (86%) を得た。

【0096】¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 2.00-2.07(m, 2H), 3.124(s, 3H), 3.151(t, 2H, J=6.4Hz), 4.231(s, 3H), 4.925(t, 2H, J=7.2Hz), 7.40-7.45(m, 2H), 7.62-7.68(m, 2H), 7.765(d, 1H, J=8.3Hz), 7.872(d, 1H, J=8.3Hz), 9.106(d, 1H, J=7.8Hz), 9.135(d, 1H, J=8.1Hz).

Fab-MS(m/z): 474(M+1)⁺

【0097】実施例 24 化合物 25

化合物 24、180mg (0.38mmol) を DMF 25ml に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液 0.14ml (1.6mmol) を加え室温で一昼夜攪拌した。反応液に氷水を加え、生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥した。結晶を CHCl₃ に溶解し、0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) を加え室温で 1 時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、AcOEt で洗浄後減圧下乾燥

し、化合物 25、147mg (81%) を得た。

【0098】¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 1.90 - 1.99 (m, 2H), 2.570 (s, 3H), 2.908 (t, 2H, J = 7.7Hz), 3.143 (s, 3H), 4.227 (s, 3H), 4.820 (t, 2H, J = 7.9Hz), 7.434 (ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.0Hz, 7.9Hz), 7.63 - 7.70 (m, 2H), 7.765 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.946 (d, 1H, J = 8.3Hz), 9.123 (d, 1H, J = 7.9Hz), 9.156 (d, 1H, J = 7.9Hz).

Fab-MS (m/z); 439 (M+1)⁺

【0099】実施例 25 化合物 26

実施例 24 に準じて、化合物 24、81mg (0.170mmol)、40%メチルアミン水溶液 0.14ml (1.8mmol)、及び 0.88規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 26、47mg (62%) を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 1.80 - 1.87 (m, 2H), 2.362 (t, 2H, J = 5.4Hz), 2.505 (s, 3H), 3.171 (s, 3H), 4.240 (s, 3H), 4.864 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.447 (t, 2H, J = 7.3Hz), 7.668 (ddd, 1H, J = 1.1Hz, 7.3Hz, 8.4Hz), 7.682 (ddd, 1H, J = 1.1Hz, 7.3Hz, 8.4Hz), 7.788 (d, 1H, J = 8.4Hz), 7.946 (d, 1H, J = 8.4Hz), 9.142 (dd, 1H, J = 1.1Hz, 7.3Hz), 9.173 (d, 1H, J = 7.3Hz).

Fab-MS (m/z); 425 (M+1)⁺

【0100】実施例 26 化合物 27

実施例 24 に準じて、化合物 24、76mg (0.16mmol)、ジエチルアミン 0.17ml (1.6mmol)、及び 0.88規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 27、58mg (74%) を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 0.940 (t, 6H, J = 7.3Hz), 1.90 - 1.99 (m, 2H), 2.74 - 2.79 (m, 2H), 2.85 - 2.90 (m, 4H), 3.201 (s, 3H), 4.249 (s, 3H), 4.882 (t, 2H, J = 7.3Hz), 7.458 (ddd, 1H, J = 1.0Hz, 7.0Hz, 8.0Hz), 7.681 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.689 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.810 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.970 (d, 1H, J = 8.2Hz), 9.151 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 7.8Hz), 9.189 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz).

Fab-MS (m/z); 467 (M+1)⁺

【0101】実施例 27 化合物 28

実施例 24 に準じて、化合物 24、74mg (0.16mmol)、ピロリジン 0.13ml (1.6mmol)、及び 0.88規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 28、54mg (67%) を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 1.71 - 1.74 (m, 2H), 1.85 - 1.93 (m, 4H), 2.76 - 2.80 (m, 2H), 2.93 - 2.98 (m, 2H), 3.190 (s, 3H), 4.241 (s, 3H), 4.859 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.44 - 7.48 (m, 2H), 7.66 - 7.71 (m, 2H), 7.802 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.958 (d, 1H, J = 8.3Hz), 9.152 (dd, 1H, J = 0.5Hz, 7.9Hz), 9.188 (dd, 1

H, J = 0.5Hz, 7.9Hz).

Fab-MS (m/z); 465 (M+1)⁺

【0102】実施例 28 化合物 29

化合物 24、180mg (0.38mmol) を DMF 25ml に溶解し、モルホリン 0.066ml (0.76mmol) を加えアルゴン雰囲気下 80℃ で 3 時間攪拌した。室温に冷却後反応液に氷水を加え、生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥した後、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH 50/1) で精製した。これを AcOEt に溶解し、0.88規定 HCl (AcOEt 溶液) を加え室温で 1 時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、AcOEt で洗浄後減圧下乾燥し、化合物 29、138mg (70%) を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 1.9 - 2.1 (br, 2H), 2.8 - 2.9 (br, 2H), 2.9 - 3.0 (br, 2H), 3.173 (s, 3H), 3.2 - 3.3 (br, 2H), 3.5 - 3.7 (br, 2H), 3.8 - 3.9 (br, 2H), 4.226 (s, 3H), 4.810 (t, 2H, J = 7.7Hz), 7.436 (ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.1Hz, 8.0Hz), 7.659 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.673 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.767 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.941 (d, 1H, J = 8.3Hz), 9.117 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz), 9.149 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz).

Fab-MS (m/z); 481 (M+1)⁺

【0104】実施例 29 化合物 30

実施例 28 に準じて、化合物 24、84mg (0.18mmol)、1-メチルピペラジン 0.20ml (1.6mmol)、及び 0.88規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 30、65mg (67%) を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 1.8 - 2.0 (br, 2H), 2.4 - 3.6 (br, 10H), 2.511 (s, 3H), 3.166 (s, 3H), 4.243 (s, 3H), 4.853 (t, 2H, J = 7.2Hz), 7.439 (t, 1H, J = 7.3Hz), 7.447 (ddd, 1H, J = 0.8Hz, 7.0Hz, 7.8Hz), 7.657 (ddd, 1H, J = 1.0Hz, 7.3Hz, 8.3Hz), 7.683 (ddd, 1H, J = 1.1Hz, 7.0Hz, 8.1Hz), 7.794 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.953 (d, 1H, J = 8.1Hz), 9.140 (d, 1H, J = 7.3Hz), 9.165 (d, 1H, J = 7.8Hz).

Fab-MS (m/z); 494 (M+1)⁺

【0105】実施例 30 化合物 31

化合物 26、86mg (0.18mmol) を THF 5ml、MeOH 5ml の混合溶媒に溶解し、プロパノール 0.056ml (0.78mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 48mg (0.76mmol) を加え、10%酢酸 (MeOH 溶液) で pH を 5~7 に調整しながら室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後、残さに水、brine を加え、THF で抽出し、brine 洗浄後 MgSO₄ で乾燥し溶媒を留去した。残さを薄層クロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH / アンモニア水 200/9/1) で精製後、CHCl₃ に溶解し、0.88規定 HCl (AcOEt 溶液) を加え

室温で1時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、AcOEtで洗浄後減圧下乾燥し、化合物31、55mg(71%)を得た。

【0106】¹HNMR(DMSO-d₆) δ; 0.718(t, 3H, J = 7.4Hz), 1.35 - 1.43(m, 2H), 1.93 - 1.99(m, 2H), 2.516(s, 3H), 2.72 - 2.87(m, 4H), 3.172(s, 3H), 4.240(s, 3H), 4.847(t, 2H, J = 7.7Hz), 7.43 - 7.47(m, 2H), 7.673(ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.683(ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.788(d, 1H, J = 8.2Hz), 7.960(d, 1H, J = 8.3Hz), 9.141(dd, 1H, J = 1.2Hz, 7.8Hz), 9.175(dd, 1H, J = 1.2Hz, 7.9Hz), 9.6 - 9.8(br, 1H).

Fab-MS(m/z); 467(M+1)⁺

【0107】実施例31 化合物32

イミダゾール50mg(0.73mmol)をDMF8mlに溶解し、0℃で60%水素化ナトリウム24mg(0.60mmol)を加え、アルゴン雰囲気下10分間攪拌した後、化合物24、86mg(0.18mmol)を加え室温で20分間攪拌した。水を加えて反応を停止し、AcOEtで抽出し、水、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さを薄層クロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH/トリエチルアミン25/1/1)で精製後、CHCl₃に溶解し、0.88規定HCl(AcOEt溶液)を加え室温で1時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、AcOEtで洗浄後減圧下乾燥し、化合物32、53mg(62%)を得た。

【0108】¹HNMR(DMSO-d₆) δ; 2.10 - 2.18(m, 2H), 3.172(s, 3H), 3.980(t, 2H, J = 7.0Hz), 4.144(s, 3H), 4.831(t, 2H, J = 7.4Hz), 7.434(d, 1H, J = 1.7Hz), 7.440(ddd, 1H, J = 0.7Hz, 7.1Hz, 7.8Hz), 7.444(ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.0Hz, 7.9Hz), 7.480(t, 1H, J = 1.7Hz), 7.647(ddd, 1H, J = 1.1Hz, 7.1Hz, 8.2Hz), 7.681(ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.757(d, 1H, J = 8.2Hz), 7.861(d, 1H, J = 8.2Hz), 9.137(d, 1H, J = 7.8Hz), 9.156(d, 1H, J = 7.9Hz).

Fab-MS(m/z); 462(M+1)⁺

【0109】実施例32 化合物33

化合物24、448mg(0.95mmol)をDMF30mlに溶解し、アジ化ナトリウム186mg(2.86mmol)を加えアルゴン雰囲気下100℃で4時間攪拌した後室温で終夜攪拌した。水、brineを加えて反応を停止し、THFで抽出し、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt/トルエン1/25)で精製し、化合物33、348mg(84%)を得た。

【0110】¹HNMR(CDCl₃) δ; 1.73 - 1.80(m, 2H), 2.861(t, 2H, J = 6.2Hz), 3.280(s, 3H), 4.170(s, 3H), 4.802(t, 2H, J = 7.1Hz), 7.41 - 7.48(m, 2

H), 7.53 - 7.66(m, 4H), 9.24 - 9.30(m, 2H).

Fab-MS(m/z); 437(M+1)⁺

【0111】実施例33 化合物34

化合物33、343mg(0.79mmol)をDMF7mlに溶解し、20%Pd(OH)₂/C、176mgを加え水素雰囲気下室温で45時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後減圧下溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH/アンモニア水200/10/1)で精製後、イソプロパノールより再結晶して、化合物34、162mg(50%)を得た。

【0112】¹HNMR(CDCl₃) δ; 1.65 - 1.73(m, 2H), 2.242(t, 2H, J = 6.8Hz), 3.299(s, 3H), 4.175(s, 3H), 4.812(t, 2H, J = 7.1Hz), 7.41 - 7.47(m, 2H), 7.51 - 7.66(m, 4H), 9.25 - 9.31(m, 2H).

Fab-MS(m/z); 411(M+1)⁺

【0113】実施例34 化合物35

化合物34、84mg(0.20mmol)をDMF2ml、エタノール3mlの混合溶媒に溶解し、炭酸水素ナトリウム17mg(0.20mmol)及び3,5-ジメチルピラゾール-1-カルボキシアミジン・硝酸塩62mg(0.31mmol)を加え、5時間加熱還流した後室温で終夜攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さを薄層クロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH/アンモニア水44/10/1)で精製後、20%エタノールでトリチュレーションを行ない、化合物35、49mg(53%)を得た。

【0114】¹HNMR(DMSO-d₆) δ; 1.73 - 1.78(m, 2H), 2.78 - 2.83(m, 2H), 3.178(s, 3H), 4.226(s, 3H), 4.825(t, 2H, J = 7.4Hz), 6.6 - 7.2(br, 3H), 7.352(t, 1H, J = 5.6Hz), 7.442(ddd, 1H, J = 0.8Hz, 7.1Hz, 7.9Hz), 7.447(ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.1Hz, 8.0Hz), 7.662(ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.681(ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.779(d, 1H, J = 8.3Hz), 7.881(d, 1H, J = 8.3Hz), 9.145(d, 1H, J = 7.9Hz), 9.177(d, 1H, J = 8.0Hz).

Fab-MS(m/z); 453(M+1)⁺

【0115】実施例35 化合物36

化合物22、464mg(1.18mmol)をTHF20ml及びピリジン2mlに溶解し、四酸化オスミウム30mg(0.12mmol)及びN-メチルモルホリン-N-オキシド557mg(4.75mmol)を加え、室温で一昼夜攪拌した。亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、THFで抽出し、希塩酸、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CHCl₃/MeOH50/1)で精製し、化合物36、191mg(38%)を得た。

【0116】¹HNMR(DMSO-d₆) δ; 3.144(t, 2H, J = 5.4Hz), 3.173(s, 3H), 3.63 - 3.72(m, 1H), 4.248

(s, 3H), 4.445 (d, 1H, J = 5.6Hz), 4.668 (t, 1H, J = 5.4Hz), 4.787 (dd, 1H, J = 8.5Hz, 14.9Hz), 4.964 (dd, 1H, J = 3.7Hz, 14.9Hz), 7.35 - 7.44 (m, 2H), 7.56 - 7.68 (m, 2H), 7.769 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.839 (d, 1H, J = 8.3Hz), 9.138 (d, 1H, J = 7.8Hz), 9.167 (d, 1H, J = 8.1Hz).

Fab-MS (m/z): 428 (M+1)⁺

【0117】実施例36 化合物37

化合物36、121mg (0.28mmol)をDMF 6mlに溶解し、アルゴン雰囲気下-20℃でトリフェニルホスフィン445mg (1.70mmol)及び臭素0.089ml (1.5mmol)を加え室温で終夜攪拌した。水を加えて反応を停止し、AcOEtで抽出し、水、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/トルエン 1/30)で精製し、化合物37、90mg (61%)を得た。

【0118】¹H NMR (CDCl₃) δ; 2.743 (dd, 1H, J = 4.4Hz, 11.5Hz), 3.018 (dd, 1H, J = 4.6Hz, 11.5Hz), 3.301 (s, 3H), 4.179 (s, 3H), 5.067 (dd, 1H, J = 6.8Hz, 12.0Hz), 5.076 (dd, 1H, J = 5.4Hz, 12.0Hz), 5.10 - 5.19 (m, 1H), 7.44 - 7.49 (m, 2H), 7.54 - 7.70 (m, 4H), 9.258 (dd, 1H, J = 0.7Hz, 7.8Hz), 9.271 (dd, 1H, J = 0.7Hz, 8.1Hz).

Fab-MS (m/z): 519 (M+1)⁺

【0119】実施例37 化合物38

化合物37、103mg (0.20mmol)をDMF 3mlに溶解し、50%ジメチルアミン水溶液0.47ml (5.2mmol)を加え室温で一昼夜攪拌した。反応液に氷水を加え、生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥した。得られた結晶を薄層クロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH/トリエチルアミン 25/1/1)で精製後、CHCl₃に溶解し、0.88規定HCl (AcOEt溶液)を加え室温で1時間攪拌した。反応液にAcOEtを添加し結晶を生成させ、生じた沈殿を濾取し、AcOEtで洗浄後減圧下乾燥し、化合物38、57mg (58%)を得た。

【0120】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 2.500 (s, 6H), 2.5 - 2.7 (br, 2H), 3.188 (s, 3H), 4.0 - 4.2 (br, 1H), 4.242 (s, 3H), 4.82 - 4.93 (m, 2H), 5.267 (d, 1H, J = 6.6Hz), 7.41 - 7.46 (m, 2H), 7.62 - 7.70 (m, 2H), 7.775 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.967 (d, 1H, J = 8.3Hz), 9.140 (d, 1H, J = 7.8Hz), 9.192 (d, 1H, J = 7.8Hz), 9.4 - 9.6 (br, 1H).

Fab-MS (m/z): 455 (M+1)⁺

【0121】実施例38 化合物39

化合物24、112mg (0.24mmol)をジクロロメタン20mlに溶解し、アルゴン雰囲気下0℃でジクロロメチルメチルエーテル0.125ml (2.38mmol)及び1.0M四塩化チタン (ジクロロメタン

溶液) 2.4ml (2.4mmol)を加え室温で3時間攪拌した。pH7リン酸緩衝液を加えて反応を停止し、セライト濾過後ジクロロメタンで抽出し、水、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去し、化合物39、125mg (定量的)を得た。

【0122】Fab-MS (m/z): 531 (M+1)⁺

【0123】実施例39 化合物40

化合物39、126mg (0.24mmol)をジクロロメタン500mlに溶解し、メタクロロ過安息香酸1.11g (3.54mmol)及び炭酸水素ナトリウム295mg (3.51mmol)を加え室温で2日間攪拌した。反応液にpH7リン酸緩衝液及び亜硫酸ナトリウム900mg (7.15mmol)を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH 100/1)で精製後、得られた油状物をDMF 4mlに溶解し、50%ジメチルアミン水溶液0.83ml (9.2mmol)を加え室温で2時間攪拌した。反応液に水を加え、AcOEtで抽出し、水、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さを薄層クロマトグラフィー (CHCl₃/MeOH/アンモニア水 50/10/1)で精製後、得られた粉末をCHCl₃に溶解し、0.88規定HCl (AcOEt溶液)を加え室温で1時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、AcOEtで洗浄後減圧下乾燥し、化合物40、18mg (16%)を得た。

【0124】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 1.81 - 1.85 (m, 2H), 2.556 (s, 6H), 2.8 - 2.9 (br, 2H), 3.179 (s, 3H), 4.109 (s, 3H), 4.698 (t, 2H, J = 7.6Hz), 7.122 (dd, 1H, J = 2.5Hz, 8.7Hz), 7.139 (dd, 1H, J = 2.6Hz, 8.8Hz), 7.569 (d, 1H, J = 8.7Hz), 7.716 (d, 1H, J = 8.8Hz), 8.558 (d, 1H, J = 2.5Hz), 8.592 (d, 1H, J = 2.6Hz), 9.356 (s, 1H), 9.392 (s, 1H).

Fab-MS (m/z): 471 (M+1)⁺

【0125】実施例40 化合物41及び化合物42
前記公知化合物89、5.15g (13.0mmol)をDMF 30ml及びトルエン60mlに溶解し、アルゴン雰囲気下-20℃でカリウムtert-ブトキシド1.45g (12.9mmol)を加え、室温で30分間攪拌した後再び-20℃に冷却して、臭化アリル1.12ml (12.9mmol)を加え0℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、水を加えてTHFで抽出し、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/トルエン 1/15)で精製した後、ジクロロメタンでトリチュレーションすることにより、4:1の位置異性体混合物として化合物41、555mg (10%)、及び単一の位置異性体として化合物42、898mg (16%)を得た。

・化合物41

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.63 - 2.11 (m, 6H), 3.80 - 3.88 (m, 1H), 4.15 - 4.20 (m, 1H), 4.774 (d, 1H, J = 16.6Hz), 4.904 (d, 1H, J = 16.6Hz), 5.03 - 5.08 (m, 1H), 6.24 - 6.34 (m, 1H), 7.15 - 7.58 (m, 6H), 7.7 - 7.82 (m, 1H), 8.493 (brs, 1H), 9.227 (d, 0.8H, J = 8.1Hz), 9.409 (d, 0.2H, J = 8.3Hz).

Fab-MS (m/z); 436 (M+1)⁺

・化合物 4 2

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.56 - 1.61 (m, 2H), 1.73 - 1.87 (m, 2H), 2.00 - 2.14 (m, 2H), 3.63 - 3.69 (m, 10 H), 3.99 - 4.02 (m, 1H), 4.747 (dd, 1H, J = 1.5Hz, 17.1Hz), 5.053 (dd, 1H, J = 1.5Hz, 10.4Hz), 5.084 (d, 1H, J = 17.3Hz), 5.138 (d, 1H, J = 17.3Hz), 5.462 (dd, 1H, J = 2.0Hz, 11.0Hz), 5.593 (d, 2H, J = 4.6Hz), 6.178 (ddt, 1H, J = 4.6Hz, 10.4Hz, 17.1Hz), 7.242 (ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.0Hz, 7.9Hz), 7.368 (dd, 1H, J = 7.2Hz, 7.8Hz), 7.455 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.542 (ddd, 1H, J = 1.1Hz, 7.2Hz, 8.3Hz), 7.711 (dd, 1H, J = 0.9Hz, 8.2Hz), 7.762 (d, 1H, J = 8.3Hz), 8.177 (d, 1H, J = 7.8Hz), 20 9.305 (d, 1H, J = 7.9Hz), 11.573 (s, 1H).

Fab-MS (m/z); 436 (M+1)⁺

【0126】実施例 4 1 化合物 4 3

化合物 4 1、2.05g (4.71mmol) を THF 300ml に溶解し、4 規定硫酸 240ml を加えて 60℃ で終夜撹拌した。室温に冷却後氷を加え、AcOEt で抽出し、水、brine 洗浄後 MgSO₄ 乾燥し溶媒を留去した。残さをエーテルでトリチュレーションを行ない、減圧下乾燥後、得られた結晶を DMF 30ml 及びトルエン 60ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃ 30 で 60% 水素化ナトリウム 327mg (8.18mmol) を加えて 15 分間撹拌した後、ヨウ化メチル 0.61ml (9.8mmol) を加えて室温で 2.5 時間撹拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに水を加えて AcOEt で抽出し、水、brine 洗浄後 MgSO₄ 乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/トルエン 1/8) で精製することにより、化合物 4 3、1.15g (64%) を 4:1 の位置異性体混合物として得た。

【0127】¹H NMR (CDCl₃) δ: 3.298 (s, 3H), 3.980 (s, 2.4H), 4.065 (s, 0.6H), 4.747 (s, 0.4H), 4.755 (s, 1.6H), 4.960 (ddd, 0.4H, J = 1.9Hz, 1.9Hz, 3.9Hz), 5.072 (ddd, 0.4H, J = 1.9Hz, 1.9Hz, 3.9Hz), 5.39 - 5.45 (m, 2H), 6.15 - 6.23 (m, 1H), 7.35 - 7.39 (m, 2H), 7.42 - 7.56 (m, 4H), 7.85 - 7.88 (m, 1H), 9.54 - 9.57 (m, 1H).

Fab-MS (m/z); 380 (M+1)⁺

【0128】実施例 4 2 化合物 4 4 及び化合物 4 5
水素化ホウ素ナトリウム 489mg (12.9mmol) を THF 30ml に懸濁させ、アルゴン雰囲気下 50

℃ でヨウ素 1.59g (6.28mmol) を加えて 15 分間撹拌した。これを化合物 4 3、1.13g (2.99mmol) の THF (100ml) 溶液に 5 分間かけて滴下し、アルゴン雰囲気下室温で 5.5 時間撹拌した。反応液を 0℃ に冷却し、1 規定水酸化ナトリウム水溶液 30ml 及び 35% 過酸化水素水 30ml を加え、さらに 30 分間撹拌した。反応液を水で希釈し、AcOEt で抽出し、水、brine 洗浄後 MgSO₄ 乾燥し溶媒を留去した。残さを AcOEt でトリチュレーションすることにより、化合物 4 5、928mg (78%) を 4:1 の位置異性体混合物として得た。さらに濾液を CHCl₃、MeOH 混合溶媒 (50:1) でトリチュレーションすることにより、化合物 4 4、125mg (11%) を得た。

・化合物 4 5

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.68 - 1.82 (m, 2H), 3.143 (t, 0.4H, J = 6.1Hz), 3.204 (t, 1.6H, J = 6.1Hz), 3.0 - 3.7 (br, 1H), 3.233 (s, 2.4H), 3.240 (s, 0.6H), 4.185 (s, 2.4H), 4.237 (s, 0.6H), 4.808 (t, 0.4H, J = 7.8Hz), 4.839 (t, 1.6H, J = 7.6Hz), 4.984 (s, 1.6H), 4.991 (s, 0.4H), 7.23 - 7.32 (m, 1H), 7.33 - 7.40 (m, 1H), 7.47 - 7.60 (m, 2H), 7.66 - 7.87 (m, 2H), 9.419 (ddd, 0.8H, J = 0.6Hz, 1.1Hz, 8.0Hz), 9.454 (d, 0.2H, J = 8.0Hz).

Fab-MS (m/z); 398 (M+1)⁺

・化合物 4 4

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 0.687 (d, 3H, J = 6.1Hz), 3.253 (s, 3H), 3.89 - 3.96 (m, 1H), 4.202 (s, 3H), 4.661 (d, 1H, J = 6.8Hz), 4.670 (dd, 1H, J = 5.9Hz, 14.7Hz), 4.845 (dd, 1H, J = 7.1Hz, 14.7Hz), 5.029 (s, 2H), 7.297 (ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.0Hz, 7.9Hz), 7.34 - 7.39 (m, 1H), 7.528 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.542 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.689 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.867 (d, 1H, J = 8.2Hz), 8.023 (d, 1H, J = 7.8Hz), 9.408 (d, 1H, J = 7.9Hz).

Fab-MS (m/z); 398 (M+1)⁺

【0129】実施例 4 3 化合物 4 6

実施例 2 3 に準じて、化合物 4 5、835mg (2.10mmol)、トリフェニルホスフィン 1.65g (6.30mmol)、及び臭素 0.22ml (4.3mmol) より、化合物 4 6、456mg (47%) を 4:1 の位置異性体混合物として得た。

【0130】¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.97 - 2.10 (m, 2H), 2.877 (t, 0.4H, J = 6.2Hz), 2.959 (t, 1.6H, J = 6.3Hz), 3.347 (s, 2.4H), 3.351 (s, 0.6H), 4.125 (s, 2.4H), 4.211 (s, 0.6H), 4.857 (s, 1.6H), 4.891 (s, 0.4H), 4.894 (t, 2H, J = 7.0Hz), 7.65 - 7.41 (m, 2H), 7.46 - 7.58 (m, 3H), 7.61 - 7.66 (m, 1H), 7.89 - 7.93 (m, 1H), 9.529 (ddd, 0.8H, J = 0.7Hz,

1.2Hz, 7.9Hz), 9.554 (d, 0.2H, J = 7.9Hz).

Fab-MS (m/z); 460 (M+1)⁺

【0131】実施例44 化合物47

実施例24に準じて、化合物46、125mg (0.27mmol)、50%ジメチルアミン水溶液0.10ml (1.1mmol)、及び0.88規定HCl (AcOEt溶液)より、化合物47、44mg (39%)を5:1の位置異性体混合物として得た。

【0132】¹HNMR (遊離塩基) (CDCl₃) δ; 1.61 - 1.74 (m, 2H), 1.895 (t, 0.33H, J = 6.8Hz), 1.953 (t, 1.67H, J = 6.8Hz), 1.972 (s, 1.0H), 2.002 (s, 5.0H), 3.330 (s, 3H), 4.091 (s, 2.5H), 4.172 (s, 0.5H), 4.702 (t, 0.33H, J = 7.4Hz), 4.750 (t, 1.67H, J = 7.4Hz), 4.819 (s, 1.67H), 4.839 (s, 0.33H), 7.32 - 7.40 (m, 2H), 7.46 - 7.64 (m, 4H), 7.87 - 7.91 (m, 1H), 9.533 (dd, 0.83H, J = 1.0Hz, 8.0Hz), 9.563 (dd, 0.17H, J = 1.0Hz, 8.0Hz).

Fab-MS (m/z); 425 (M+1)⁺

【0133】実施例45 化合物48

実施例41に準じて、化合物42、2.05g (4.71mmol)より、メチル体1.14g (64%)を得た。実施例22に準じて、得られたメチル体1.13gより、アルコール体1.10g (92%)を得た。実施例23に準じて、得られたアルコール体835mgより、プロモ体456mg (47%)を得た。実施例24に準じて、得られたプロモ体152mgより、化合物48、86mg (82%)を得た。

【0134】¹HNMR (遊離塩基) (CDCl₃) δ; 1.67 - 1.72 (m, 2H), 1.772 (t, 2H, J = 6.1Hz), 1.96 - 1.99 (m, 4H), 3.336 (s, 3H), 3.34 - 3.43 (m, 4H), 4.112 (s, 3H), 4.829 (s, 2H), 4.840 (t, 2H, J = 6.9Hz), 7.34 - 7.40 (m, 2H), 7.470 (d, 1H, J = 8.1Hz), 7.50 - 7.56 (m, 2H), 7.623 (d, 1H, J = 8.1Hz), 7.890 (d, 1H, J = 7.6Hz), 9.513 (d, 1H, J = 8.0Hz).

Fab-MS (m/z); 467 (M+1)⁺

【0135】実施例46 化合物49

実施例41に準じて、化合物42、2.05g (4.71mmol)より、メチル体1.14g (64%)を得た。実施例22に準じて、得られたメチル体1.13gより、アルコール体1.10g (92%)を得た。実施例23に準じて、得られたアルコール体835mgより、プロモ体456mg (47%)を得た。実施例32に準じて、得られたプロモ体152mgより、化合物49、348mg (84%)を得た。

【0136】¹HNMR (CDCl₃) δ; 1.78 - 1.84 (m, 2H), 2.883 (t, 2H, J = 6.4Hz), 3.365 (s, 3H), 4.126 (s, 3H), 4.826 (t, 2H, J = 7.1Hz), 4.895 (s, 2H), 7.37 - 7.41 (m, 2H), 7.511 (d, 1H, J = 7.9Hz), 7.53 - 7.58 (m, 2H), 7.633 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.924 (d, 1H, J = 7.7Hz), 9.534 (d, 1H, J = 7.9Hz).

Fab-MS (m/z); 423 (M+1)⁺

【0137】実施例47 化合物50

実施例33に準じて、化合物49、133mg (0.31mmol)より化合物50、108mg (87%)を得た。

¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 1.70 - 1.74 (m, 2H), 2.290 (t, 2H, J = 7.0Hz), 3.259 (s, 3H), 4.216 (s, 3H), 4.910 (t, 2H, J = 6.8Hz), 5.048 (s, 2H), 7.28 - 7.41 (m, 2H), 7.51 - 7.59 (m, 2H), 7.683 (d, 1H, J = 7.6Hz), 7.848 (d, 1H, J = 8.1Hz), 8.045 (d, 1H, J = 7.8Hz), 9.412 (d, 1H, J = 8.1Hz). Fab-MS (m/z); 397 (M+1)⁺

【0138】実施例48 化合物51

実施例30に準じて、化合物50、74mg (0.19mmol)、プロパナール0.072ml (1.0mmol)及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム65mg (1.0mmol)、及び0.88規定HCl (AcOEt溶液)より化合物51、26mg (27%)を得た。

【0139】¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 0.664 (t, 6H, J = 7.3Hz), 1.22 - 1.32 (m, 4H), 1.95 - 2.05 (m, 2H), 2.65 - 2.78 (m, 6H), 3.267 (s, 3H), 4.207 (s, 3H), 4.890 (t, 2H, J = 7.0Hz), 5.049 (s, 2H), 7.30 - 7.34 (m, 1H), 7.40 - 7.45 (m, 1H), 7.53 - 7.63 (m, 2H), 7.708 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.935 (d, 1H, J = 8.1Hz), 8.072 (d, 1H, J = 7.6Hz), 9.3 - 9.4 (br, 1H), 9.412 (d, 1H, J = 8.0Hz).

Fab-MS (m/z); 481 (M+1)⁺

【0140】実施例49 化合物52

実施例41に準じて、化合物3、2.37g (6.24mmol)、4規定硫酸400ml、60%水素化ナトリウム227mg (5.68mmol)、及びヨウ化メチル0.39ml (6.3mmol)より、化合物52、1.88g (74%)を得た。

【0141】¹HNMR (CDCl₃) δ; 3.295 (s, 3H), 4.758 (s, 2H), 4.84 - 4.87 (m, 2H), 4.92 - 4.95 (m, 2H), 5.38 - 5.46 (m, 4H), 6.07 - 6.19 (m, 2H), 7.34 - 7.41 (m, 2H), 7.45 - 7.54 (m, 4H), 7.859 (d, 1H, J = 7.6Hz), 9.588 (d, 1H, J = 8.1Hz).

Fab-MS (m/z); 406 (M+1)⁺

【0142】実施例50 化合物53及び化合物54

実施例42に準じて、化合物52、1.85g (4.57mmol)、水素化ホウ素ナトリウム580mg (15.34mmol)、及びヨウ素1.76g (6.93mmol)より、化合物53、203mg (12%)及び化合物54、988mg (49%)を得た。

・化合物53 (1.5:1の位置異性体混合物)

¹HNMR (DMSO-d₆) δ; 1.203 (d, 1.2H, J = 6.2Hz), 1.229 (d, 1.8H, J = 6.3Hz), 3.262 (s, 3H), 4.17 - 4.24 (m, 1H), 4.78 - 4.83 (m, 2H), 5.037 (s, 2H), 5.1

43 (d, 0.4H, J = 4.5Hz), 5.152 (d, 0.6H, J = 4.4H z), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.70 - 7.73 (m, 1H), 7.77 - 7.81 (m, 1H), 8.02 - 8.04 (m, 1H), 9.325 (d, 0.6H, J = 8.0Hz), 9.395 (dd, 0.4H, J = 1.2Hz, 8.0Hz).

Fab-MS (m / z) : 384 (M+1) ⁺

・化合物 5 4

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.60 - 1.66 (m, 2H), 1.69 - 1.75 (m, 2H), 3.02 - 3.07 (m, 2H), 3.09 - 3.13 (m, 2H), 3.259 (s, 3H), 4.370 (t, 1H, J = 5.0Hz), 4.422 (t, 1H, J = 5.0Hz), 4.777 (t, 2H, J = 7.4Hz), 4.816 (t, 2H, J = 7.4Hz), 5.054 (s, 2H), 7.290 (ddd, 1H, J = 0.8Hz, 7.1Hz, 7.9Hz), 7.383 (ddd, 1H, J = 0.8Hz, 7.1Hz, 7.9Hz), 7.507 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.561 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.781 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.853 (d, 1H, J = 8.3Hz), 8.036 (d, 1H, J = 7.9Hz), 9.436 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 7.9Hz).

Fab-MS (m / z) : 442 (M+1) ⁺

【0143】実施例 5 1 化合物 5 5

実施例 2 3 に準じて、化合物 5 4、9 4 3 mg (2. 1 4 mmol)、トリフェニルホスフィン 3. 3 6 g (1 2. 8 mmol)、及び臭素 0. 4 4 ml (8. 5 mmol) より、化合物 5 5、6 2 4 mg (5 2 %) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.88 - 1.96 (m, 2H), 1.97 - 2.05 (m, 2H), 2.800 (t, 2H, J = 6.3Hz), 2.901 (t, 2H, J = 6.3Hz), 3.385 (s, 3H), 4.821 (t, 2H, J = 6.9Hz), 4.876 (t, 2H, J = 7.1Hz), 4.946 (s, 2H), 7.36 - 7.42 (m, 2H), 7.50 - 7.61 (m, 3H), 7.670 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.939 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 7.8Hz), 9.532 (ddd, 1H, J = 0.7Hz, 1.2Hz, 7.8Hz).

Fab-MS (m / z) : 566 (M+1) ⁺

【0144】実施例 5 2 化合物 5 6

実施例 2 4 に準じて、化合物 5 5、1 4 3 mg (0. 2 5 mmol)、4 0 % ジメチルアミン水溶液 0. 1 7 ml (1. 5 mmol)、及び 0. 8 8 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 5 6、9 2 mg (6 4 %) を得た。

¹H NMR (遊離塩基) (CDCl₃) δ: 1.54 - 1.69 (m, 4H), 1.861 (t, 2H, J = 6.9Hz), 1.926 (t, 2H, J = 6.9Hz), 1.947 (s, 6H), 1.982 (s, 6H), 3.384 (s, 3H), 4.691 (t, 2H, J = 7.4Hz), 4.744 (t, 2H, J = 7.5Hz), 4.944 (s, 2H), 7.361 (ddd, 1H, J = 1.0Hz, 7.0Hz, 8.0Hz), 7.368 (ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.0Hz, 7.9Hz), 7.505 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.528 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.594 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.659 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.932 (d, 1H, J = 7.9Hz), 9.544 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 8.0Hz).

Fab-MS (m / z) : 496 (M+1) ⁺

【0145】実施例 5 3 化合物 5 7

実施例 2 8 に準じて、化合物 5 5、1 0 8 mg (0. 1 9 mmol)、モルホリン 0. 0 6 7 ml (0. 7 7 mmol)、及び 0. 8 8 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 5 7、9 9 mg (8 0 %) を得た。

¹H NMR (遊離塩基) (CDCl₃) δ: 1.51 - 1.62 (m, 4H), 1.64 - 1.76 (m, 4H), 1.89 - 1.97 (m, 8H), 3.32 - 3.42 (m, 8H), 3.384 (s, 3H), 4.783 (t, 2H, J = 6.7Hz), 4.842 (t, 2H, J = 6.8Hz), 4.937 (s, 2H), 7.33 - 7.39 (m, 2H), 7.47 - 7.59 (m, 3H), 7.638 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.929 (d, 1H, J = 7.5Hz), 9.519 (d, 1H, J = 7.5Hz).

Fab-MS (m / z) : 580 (M+1) ⁺

【0146】実施例 5 4 化合物 5 8

実施例 3 2 に準じて、化合物 5 5、2 0 1 mg (0. 3 6 mmol)、及びアジ化ナトリウム 1 4 2 mg (2. 1 8 mmol) より化合物 5 8、1 7 8 mg (定量的) を得た。

¹H NMR (CDCl₃) δ: 1.63 - 1.69 (m, 2H), 1.71 - 1.78 (m, 2H), 2.701 (t, 2H, J = 6.4Hz), 2.828 (t, 2H, J = 6.4Hz), 3.384 (s, 3H), 4.724 (t, 2H, J = 7.0Hz), 4.777 (t, 2H, J = 7.1Hz), 4.943 (s, 2H), 7.391 (dd, 1H, J = 0.9Hz, 7.0Hz, 7.9Hz), 7.397 (ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.0Hz, 7.9Hz), 7.532 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.561 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.578 (dd, 1H, J = 0.9Hz, 8.2Hz), 7.651 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.939 (dd, 1H, J = 1.2Hz, 7.9Hz), 9.546 (ddd, 1H, J = 0.6Hz, 1.2Hz, 7.9Hz).

Fab-MS (m / z) : 492 (M+1) ⁺

【0147】実施例 5 5 化合物 5 9

実施例 3 3 に準じて、化合物 5 8、1 7 2 mg (0. 3 5 mmol) より化合物 5 9、1 0 7 mg (6 9 %) を得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ: 1.49 - 1.64 (m, 4H), 2.114 (t, 2H, J = 6.9Hz), 2.161 (t, 2H, J = 6.6Hz), 3.1 - 3.4 (br, 4H), 3.258 (s, 3H), 4.758 (t, 2H, J = 7.1Hz), 4.801 (t, 2H, J = 7.1Hz), 5.057 (s, 2H), 7.297 (ddd, 1H, J = 0.8Hz, 7.0Hz, 7.8Hz), 7.388 (ddd, 1H, J = 0.7Hz, 7.1Hz, 7.8Hz), 7.514 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.569 (ddd, 1H, J = 1.1Hz, 7.1Hz, 8.2Hz), 7.811 (d, 1H, J = 8.2Hz), 7.881 (d, 1H, J = 8.2Hz), 8.041 (d, 1H, J = 7.8Hz), 9.429 (d, 1H, J = 7.8Hz).

Fab-MS (m / z) : 440 (M+1) ⁺

【0148】実施例 5 6 化合物 6 0 及び化合物 6 1

実施例 4 2 に準じて、化合物 3、1 3 7 mg (0. 2 9 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム 7 8 mg (2. 0 5 mmol)、及びヨウ素 2 3 1 mg (0. 9 1 mmol) より、化合物 6 0、8 8 mg (6 1 %) 及び化合物 6 1、3 7 mg (2 5 %) を得た。

・化合物 6 0

¹H NMR (CDCl₃) δ; 1.60 - 2.11 (m, 10H), 3.129 (t, 2H, J = 5.9Hz), 3.192 (t, 2H, J = 5.9Hz), 3.798 (d, t, 1H, J = 2.8Hz, 11.7Hz), 4.09 - 4.15 (m, 1H), 4.723 (t, 2H, J = 7.2Hz), 4.807 (t, 2H, J = 7.2Hz), 4.943 (d, 1H, J = 16.6Hz), 5.107 (d, 1H, J = 16.6Hz), 5.652 (dd, 1H, J = 2.4Hz, 10.5Hz), 7.15 - 7.18 (m, 1H), 7.318 (ddd, 1H, J = 1.1Hz, 7.0Hz, 8.0Hz), 7.35 - 7.39 (m, 1H), 7.461 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 6.8Hz, 8.0Hz), 7.519 (dd, 1H, J = 1.0Hz, 8.0Hz), 7.610 (d, 1H, J = 8.0Hz), 7.951 (d, 1H, J = 8.0Hz), 9.490 (d, 1H, J = 8.0Hz).

Fab-MS (m / z); 512 (M+1)⁺

・化合物 6 1

¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 1.236 (s, 2H), 1.37 - 1.44 (m, 2H), 1.50 - 1.56 (m, 2H), 1.59 - 1.66 (m, 2H), 1.69 - 1.81 (m, 4H), 3.046 (t, 2H, J = 6.2Hz), 3.111 (t, 2H, J = 6.2Hz), 3.2 - 3.4 (br, 1H), 3.427 (t, 2H, J = 6.5Hz), 3.689 (t, 2H, J = 7.1Hz), 4.779 (t, 2H, J = 7.4Hz), 4.818 (t, 2H, J = 7.4Hz), 5.059 (s, 2H), 7.287 (dd, 1H, J = 7.1Hz, 7.8Hz), 7.382 (dd, 1H, J = 7.1Hz, 7.7Hz), 7.508 (dd, 1H, J = 7.1Hz, 8.3Hz), 7.563 (dd, 1H, J = 7.1Hz, 8.3Hz), 7.782 (d, 1H, J = 8.3Hz), 7.853 (d, 1H, J = 8.3Hz), 8.086 (d, 1H, J = 7.7Hz), 9.441 (d, 1H, J = 7.8Hz).

Fab-MS (m / z); 514 (M+1)⁺

【0149】実施例 5 7 化合物 6 2

実施例 4 2 に準じて、化合物 3、285 mg (0.60 mmol)、水素化ホウ素ナトリウム 377 mg (9.96 mmol)、及びヨウ素 753 mg (2.97 mmol) より、化合物 6 2、876 mg (32%) を 2 : 1 の位置異性体の混合物として得た。

【0150】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 1.199 (d, 1.0H, J = 6.4Hz), 1.224 (d, 2.0H, J = 6.4Hz), 1.35 - 1.45 (m, 2H), 1.49 - 1.57 (m, 2H), 1.74 - 1.83 (m, 2H), 3.2 - 3.4 (br, 1H), 3.426 (t, 2H, J = 6.4Hz), 3.698 (t, 2H, J = 7.1Hz), 4.18 - 4.24 (m, 1H), 4.79 - 4.83 (m, 2H), 5.1 - 5.2 (br, 1H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.70 - 7.82 (m, 2H), 8.08 (d, 1H, J = 7.5Hz), 9.347 (d, 0.67H, J = 7.8Hz), 9.401 (d, 0.33H, J = 7.9Hz), 11.348 (s, 0.67H), 11.514 (s, 0.33H).

Fab-MS (m / z); 456 (M+1)⁺

【0151】実施例 5 8 化合物 6 3

実施例 2 2 に準じて、化合物 4 1、1.44 g (3.30 mmol)、及び 9-BBN 二量体 4.05 g (3.2 mmol) より化合物 6 3、850 mg (57%) を 1 : 1.5 の位置異性体の混合物として得た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 1.5 - 1.6 (br, 2H), 1.7 - 1.9 (br, 2H), 2.0 - 2.2 (br, 2H), 2.08 - 2.14 (m, 2H),

3.49 - 3.53 (m, 2H), 3.62 - 3.68 (m, 2H), 3.99 - 4.02 (m, 2H), 5.03 - 5.16 (m, 3H), 5.44 - 5.48 (m, 1H), 7.23 - 7.27 (m, 1H), 7.34 - 7.38 (m, 1H), 7.44 - 7.58 (m, 2H), 7.68 - 7.84 (m, 2H), 8.15 - 8.17 (m, 1H), 9.311 (d, 0.4H, J = 7.9Hz), 9.341 (d, 0.6H, J = 7.9Hz), 11.684 (s, 0.4H), 11.840 (s, 0.6H).

Fab-MS (m / z); 454 (M+1)⁺

【0152】実施例 5 9 化合物 6 4

実施例 2 3 に準じて、化合物 6 3、613 mg (1.35 mmol)、トリフェニルホスフィン 1.07 g (4.09 mmol)、及び臭素 0.21 ml (4.1 mmol) より、化合物 6 4、179 mg (26%) を 1 : 1.5 の位置異性体の混合物として得た。

【0153】¹H NMR (CDCl₃) δ; 1.66 - 2.02 (m, 6H), 2.04 - 2.08 (m, 2H), 3.573 (t, 1.2H, J = 5.4Hz), 3.599 (t, 0.8H, J = 5.4Hz), 3.81 - 3.89 (m, 1H), 4.10 - 4.20 (m, 1H), 4.71 - 4.98 (m, 4H), 5.64 - 5.71 (m, 1H), 7.13 - 7.64 (m, 6H), 7.78 - 7.86 (m, 1H), 8.979 (s, 0.6H), 9.025 (s, 0.4H), 9.385 (d, 0.4H, J = 8.5Hz), 9.406 (d, 0.6H, J = 8.1Hz).

Fab-MS (m / z); 516 (M+1)⁺

【0154】実施例 6 0 化合物 6 5

化合物 6 4、174 mg (0.38 mmol) を DMF 5 ml に溶解し、50%ジメチルアミン水溶液 0.28 ml (3.1 mmol) を加え室温で 3 時間攪拌した。反応液に氷水を加え、生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥した。残さを薄層クロマトグラフィー (CHCl₃ / MeOH 25 / 1) で精製することにより、化合物 6 0、81 mg (44%) を 1 : 1.5 の位置異性体の混合物として得た。

【0155】¹H NMR (CDCl₃) δ; 1.61 - 2.03 (m, 6H), 2.07 - 2.12 (m, 2H), 2.467 (s, 2.4H), 2.506 (s, 3.6H), 2.59 - 2.65 (m, 2H), 3.69 - 3.86 (m, 1H), 4.04 - 4.16 (m, 1H), 4.87 - 4.97 (m, 2H), 4.911 (d, 0.4H, J = 16.6Hz), 5.009 (d, 0.6H, J = 16.6Hz), 5.127 (d, 0.4H, J = 16.6Hz), 5.140 (d, 0.6H, J = 16.6Hz), 5.66 - 5.70 (m, 1H), 7.23 - 7.54 (m, 6H), 7.5 - 7.8 (br, 1H), 7.99 - 8.04 (m, 1H), 9.479 (d, 0.4H, J = 8.1Hz), 9.533 (dd, 1H, J = 0.8Hz, 8.1Hz).

Fab-MS (m / z); 481 (M+1)⁺

【0156】実施例 6 1 化合物 6 6 及び化合物 6 7 前記公知化合物 8 9、1.55 g (3.93 mmol) を DMF 10 ml 及びトルエン 20 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃ で 60%水素化ナトリウム 332 mg (8.31 mmol) を加えて 15 分間攪拌した後、プロモ酢酸エチル 2.20 ml (19.8 mmol) を加えて室温で 2.5 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに水を加えて AcOEt で抽出し、水、brine 洗浄後 MgSO₄ 乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカ

ゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/トルエン 1/9) で精製することにより、化合物 66、672 mg (30%)、及び化合物 67、615 mg (33%) を得た。

・化合物 66

$^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.290 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.311 (t, 3H, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.62 - 2.11 (m, 6H), 3.809 (dt, 1H, $J = 2.5\text{Hz}$, 11.7Hz), 4.118 (dt, 1H, $J = 2.3\text{Hz}$, 11.7Hz), 4.310 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.319 (q, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.984 (d, 1H, $J = 16.4\text{Hz}$), 5.057 (s, 2H), 5.146 (d, 1H, $J = 16.4\text{Hz}$), 5.171 (s, 2H), 5.658 (dd, 1H, $J = 2.5\text{Hz}$, 10.6Hz), 7.327 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.37 - 7.43 (m, 2H), 7.46 - 7.55 (m, 2H), 7.980 (d, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 9.516 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$).

Fab-MS (m/z): 568 ($M+1$)⁺

・化合物 67 (2.5 : 1 の位置異性体混合物)

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.150 (t, 0.86H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.165 (t, 2.14H, $J = 7.2\text{Hz}$), 1.56 - 1.64 (m, 2H), 1.71 - 1.88 (m, 2H), 1.98 - 2.15 (m, 2H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 3.99 - 4.06 (m, 1H), 4.126 (q, 0.57H, $J = 7.2\text{Hz}$), 4.143 (q, 1.43H, $J = 7.2\text{Hz}$), 5.086 (d, 1H, $J = 17.3\text{Hz}$), 5.135 (d, 0.29H, $J = 17.3\text{Hz}$), 5.140 (d, 0.71H, $J = 17.3\text{Hz}$), 5.45 - 5.48 (m, 1H), 5.830 (s, 0.57H), 5.863 (s, 1.43H), 7.23 - 7.41 (m, 2H), 7.42 - 7.56 (m, 2H), 7.63 - 7.74 (m, 2H), 8.15 - 8.18 (m, 1H), 9.305 (d, 0.71H, $J = 7.9\text{Hz}$), 9.355 (d, 0.29H, $J = 7.9\text{Hz}$), 11.668 (s, 0.71H), 11.836 (s, 0.29H).

Fab-MS (m/z): 482 ($M+1$)⁺

【0157】実施例 62 化合物 68

化合物 67、288 mg (0.60 mmol) を THF 30 ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃ で水素化リチウムアルミニウム 48 mg (1.27 mmol) を加えて 30 分間攪拌した。少量の水を加えて反応を停止し、次いで加熱還流し、高温のままセライト濾過した。濾液を濃縮後シリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/トルエン 1/2) で精製することにより、化合物 68、177 mg (68%) を 2.5 : 1 の位置異性体の混合物として得た。

【0158】 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.5 - 1.7 (br, 2H), 1.7 - 1.9 (br, 2H), 2.01 - 2.14 (m, 2H), 3.63 - 3.69 (m, 1H), 3.92 - 4.02 (m, 1H), 4.94 - 5.00 (m, 3H), 5.070 (d, 1H, $J = 17.3\text{Hz}$), 5.107 (d, 0.71H, $J = 17.3\text{Hz}$), 5.114 (d, 0.29H, $J = 17.3\text{Hz}$), 5.45 - 5.48 (m, 1H), 7.22 - 7.27 (m, 1H), 7.31 - 7.37 (m, 1H), 7.43 - 7.55 (m, 2H), 7.71 - 7.82 (m, 2H), 8.143 (d, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 9.305 (d, 0.71H, $J = 8.0\text{Hz}$), 9.350 (d, 0.29H, $J = 7.9\text{Hz}$), 11.462 (s, 0.71H), 11.636 (s, 0.29H).

Fab-MS (m/z): 440 ($M+1$)⁺

【0159】実施例 63 化合物 69

実施例 23 に準じて、化合物 68、177 mg (0.40 mmol) より、ブロモ体 85 mg (42%) を得た。実施例 32 に準じて、得られたブロモ体 82 mg より、アジド体 65 mg (80%) を得た。実施例 33 に準じて、得られたアジド体 60 mg より、化合物 69、25 mg (45%) を 2 : 1 の位置異性体混合物として得た。

【0160】 $^1\text{H NMR}$ (CDCl_3) δ : 1.61 - 2.08 (m, 6H), 3.308 (t, 0.67H, $J = 5.3\text{Hz}$), 3.367 (t, 1.33H, $J = 5.3\text{Hz}$), 3.76 - 3.84 (m, 1H), 4.08 - 4.15 (m, 1H), 4.51 - 4.64 (m, 2H), 4.686 (d, 0.33H, $J = 16.6\text{Hz}$), 4.771 (d, 0.67H, $J = 16.4\text{Hz}$), 4.845 (d, 0.33H, $J = 16.6\text{Hz}$), 4.925 (d, 0.67H, $J = 16.4\text{Hz}$), 5.57 - 5.63 (m, 1H), 7.17 - 7.61 (m, 6H), 7.777 (d, 0.33H, $J = 7.5\text{Hz}$), 7.812 (d, 0.67H, $J = 7.9\text{Hz}$), 9.353 (d, 0.67H, $J = 8.3\text{Hz}$), 9.374 (d, 0.33H, $J = 8.5\text{Hz}$), 11.3 - 11.6 (br, 1H), 11.3 - 12.0 (br, 2H).

20 Fab-MS (m/z): 439 ($M+1$)⁺

【0161】実施例 64 化合物 70

実施例 61 に準じて、参考例 1 記載の化合物 80、280 mg (0.86 mmol)、60% 水素化ナトリウム 51 mg (1.27 mmol)、及びブロモ酢酸エチル 0.19 ml (1.71 mmol) より、化合物 70、221 mg (63%) を 4 : 1 の位置異性体の混合物として得た。

【0162】 $^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.153 (t, 0.6H, $J = 7.1\text{Hz}$), 1.165 (t, 2.4H, $J = 7.1\text{Hz}$), 3.266 (s, 2.4H), 3.280 (s, 0.6H), 4.126 (q, 0.4H, $J = 7.1\text{Hz}$), 4.140 (q, 1.6H, $J = 7.1\text{Hz}$), 5.049 (s, 2H), 5.801 (s, 0.4H), 5.839 (s, 1.6H), 7.21 - 7.73 (m, 6H), 8.035 (d, 0.2H, $J = 7.8\text{Hz}$), 8.044 (d, 0.8H, $J = 7.6\text{Hz}$), 9.342 (d, 0.8H, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.395 (d, 0.2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 11.605 (s, 0.8H), 11.761 (s, 0.2H).

30 Fab-MS (m/z): 412 ($M+1$)⁺

【0163】実施例 65 化合物 71

実施例 62 に準じて、化合物 70、216 mg (0.53 mmol)、及び水素化リチウムアルミニウム 41.0 g (1.08 mmol) より、化合物 71、133 mg (68%) を 4 : 1 の位置異性体の混合物として得た。

$^1\text{H NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.263 (s, 2.4H), 3.269 (s, 0.6H), 3.94 - 3.95 (m, 2H), 4.960 (t, 1.6H, $J = 5.4\text{Hz}$), 4.992 (t, 0.4H, $J = 5.4\text{Hz}$), 5.035 (s, 2H), 7.21 - 7.26 (m, 1H), 7.30 - 7.36 (m, 1H), 7.42 - 7.54 (m, 2H), 7.70 - 7.74 (m, 1H), 7.776 (d, 0.2H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.799 (d, 0.8H, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.032 (d, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$), 9.340 (d, 0.8H, $J = 8.0\text{Hz}$), 9.386 (d, 0.2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 11.418 (s, 0.8H), 11.578 (s, 0.2H).

H).

Fab-MS (m/z); 370 (M+1)⁺

【0164】実施例66 化合物72

実施例23に準じて、化合物71、100mg (0.27mmol)、トリフェニルホスフィン219mg (0.83mmol)、及び臭素0.040ml (0.78mmol)より、化合物72、80mg (68%)を4:1の位置異性体の混合物として得た。

【0165】¹H NMR (CDCl₃) δ; 3.100 (s, 2.4H), 3.111 (s, 0.6H), 3.508 (t, 0.4H, J = 7.1Hz), 3.682 (t, 1.6H, J = 7.1Hz), 4.069 (s, 0.4H), 4.225 (s, 1.6H), 4.744 (t, 2H, J = 7.1Hz), 7.29 - 7.58 (m, 6H), 7.68 - 7.74 (m, 1H), 8.077 (s, 0.8H), 9.055 (s, 0.2H), 9.476 (d, 0.8H, J = 8.1Hz), 9.517 (d, 0.2H, J = 8.1Hz).

Fab-MS (m/z); 432 (M+1)⁺

【0166】実施例67 化合物73

実施例24に準じて、化合物72、80mg (0.19mmol)、50%ジメチルアミン水溶液0.13ml (1.4mmol)、及び0.88規定HCl (AcOEt溶液)より、化合物73、18mg (22%)を4:1の位置異性体混合物として得た。

【0167】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 2.942 (s, 4.8H), 2.952 (s, 1.2H), 3.244 (s, 0.6H), 3.269 (s, 2.4H), 3.55 - 3.60 (m, 2H), 5.000 (s, 0.4H), 5.056 (s, 1.6H), 5.368 (t, 2H, J = 7.9Hz), 7.24 - 7.33 (m, 1H), 7.34 - 7.43 (m, 1H), 7.45 - 7.51 (m, 1H), 7.52 - 7.63 (m, 1H), 7.78 - 7.86 (m, 1H), 7.84 - 7.95 (m, 1H), 8.06 - 8.11 (m, 1H), 9.359 (d, 0.8H, J = 7.9Hz), 9.425 (d, 0.2H, J = 7.9Hz), 10.8 - 10.9 (br, 1H), 11.88 (s, 1H).

Fab-MS (m/z); 397 (M+1)⁺

【0168】実施例68 化合物74

化合物66、96mg (0.17mmol)をTHF 15ml及び水5mlに溶解し、水酸化リチウム一水和物28mg (0.67mmol)を加えて室温で一昼夜攪拌した。減圧下溶媒を留去した後水を加えて溶解し、1規定塩酸でpH1に調整し、生じた沈殿を濾取して減圧下乾燥した。得られた結晶をMeOH 5mlに溶解し、カリウムtert-ブトキシド38mg (0.34mmol)を加えて室温で30分間攪拌した。減圧下溶媒を留去した後エーテルでトリチュレーションすることにより、化合物74、92mg (93%)を得た。

【0169】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 1.50 - 1.66 (m, 2H), 1.70 - 1.89 (m, 2H), 1.93 - 2.15 (m, 2H), 3.62 - 3.68 (m, 1H), 3.99 - 4.02 (m, 1H), 4.914 (s, 2H), 4.989 (s, 2H), 5.048 (d, 1H, J = 17.2Hz), 5.098 (d, 1H, J = 17.2Hz), 5.412 (dd, 1H, J = 1.9Hz, 1.1Hz), 7.20 - 7.35 (m, 2H), 7.40 - 7.48 (m, 4H), 8.102 (d, 1H, J = 7.8Hz), 9.344 (dd, 1H, J = 0.9H

z, 7.9Hz).

Fab-MS (m/z); 588 (M+1)⁺

【0170】実施例69 化合物75

実施例68に準じて、化合物67、106mg (0.22mmol)、水酸化リチウム一水和物19mg (0.45mmol)、及びカリウムtert-ブトキシド19mg (0.17mmol)より、化合物75、60mg (56%)を1.5:1の位置異性体の混合物として得た。

【0171】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 1.55 - 1.61 (m, 2H), 1.73 - 1.88 (m, 2H), 2.00 - 2.11 (m, 2H), 3.61 - 3.69 (m, 1H), 3.99 - 4.02 (m, 1H), 4.972 (s, 0.8H), 5.012 (s, 1.2H), 5.058 (d, 0.6H, J = 17.3Hz), 5.058 (d, 0.4H, J = 17.8Hz), 5.104 (d, 0.6H, J = 17.3Hz), 5.111 (d, 0.4H, J = 17.8Hz), 5.44 - 5.47 (m, 1H), 7.18 - 7.33 (m, 2H), 7.39 - 7.53 (m, 2H), 7.64 - 7.72 (m, 2H), 8.11 - 8.15 (m, 1H), 9.243 (d, 0.6H, J = 7.8Hz), 9.262 (d, 0.4H, J = 7.3Hz).

Fab-MS (m/z); 492 (M+1)⁺

【0172】実施例70 化合物76

前記公知化合物93、877mg (2.57mmol)をDMF 6ml及びトルエン12mlの混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下-20℃でカリウムtert-ブトキシド286mg (2.55mmol)を加え20分攪拌した後、臭化アリル0.23ml (2.7mmol)を加え0℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、水を加え、AcOEtで抽出した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/AcOEt 15/1)で精製することにより、アリル体512mg (52%)を得た。

【0173】得られたアリル体447mg (1.17mmol)をDMF 4ml及びトルエン8mlの混合溶媒に溶解し、アルゴン雰囲気下0℃でカリウムtert-ブトキシド197mg (1.76mmol)を加え20分攪拌した後、ヨウ化メチル0.11ml (1.8mmol)を加え0℃で2時間攪拌した。減圧下溶媒を留去後、水を加え、AcOEtで抽出した。有機相を水及びbrineで洗浄後、MgSO₄乾燥し、減圧下溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/AcOEt 20/1)で精製することにより、メチル体225mg (49%)を得た。

【0174】実施例22に準じて、得られたメチル体223mgより、アルコール体122mg (52%)を得た。実施例23に準じて、得られたアルコール体116mgより、ブロモ体69mg (51%)を得た。実施例24に準じて、得られたブロモ体66mgより、化合物76、41mg (62%)を得た。

【0175】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 2.07 - 2.16 (m, 2H), 2.720 (s, 6H), 3.019 (t, 2H, J = 7.8Hz), 3.061 (s, 3H), 3.878 (s, 3H), 4.312 (t, 2H, J = 7.1Hz),

6.65-6.67 (m, 2H), 6.753 (dd, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$, 8.3Hz), 6.967 (d, 1H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.03-7.11 (m, 2H), 7.442 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.538 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.761 (s, 1H), 7.879 (s, 1H), 9.9-10.0 (br, 1H).

Fab-MS (m/z); 441 ($M+1$)⁺

【0176】実施例 71 化合物 77

前記公知化合物 93、177mg (0.52mmol) を DMF 5ml に溶解し、アルゴン雰囲気下 0℃ でカリウム tert-ブトキシド 177mg (1.57mmol) を加えて 15 分間攪拌した後、臭化ベンジル 0.19ml (1.57mmol) を加えて室温で 1 時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、残さに水を加えて AcOEt で抽出し、水、brine 洗浄後 MgSO_4 乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (AcOEt/ヘキサン 1/3) で精製することにより、化合物 77、181mg (67%) を得た。

【0177】¹H NMR (CDCl_3) δ : 3.180 (s, 3H), 5.351 (s, 4H), 6.729 (ddd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.1Hz, 8.1Hz), 6.992 (dd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 8.1Hz), 7.028 (ddd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.1Hz, 8.1Hz), 7.11-7.14 (m, 4H), 7.212 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.26-7.33 (m, 6H), 7.720 (s, 2H).

Fab-MS (m/z); 522 ($M+1$)⁺

【0178】実施例 72 化合物 78

実施例 71 に準じて、前記公知化合物 93、197mg (0.58mmol)、カリウム tert-ブトキシド 192mg (1.71mmol)、及び p-ニトロベンジルブロミド 371mg (1.72mmol) より、化合物 78、289mg (82%) を得た。

【0179】¹H NMR (CDCl_3) δ : 3.193 (s, 3H), 5.459 (s, 4H), 6.772 (ddd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.0Hz, 8.0Hz), 7.018 (d, 2H, $J = 8.1\text{Hz}$), 7.081 (ddd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.0Hz, 8.1Hz), 7.127 (d, 2H, $J = 8.0\text{Hz}$), 7.240 (d, 4H, $J = 8.8\text{Hz}$), 7.739 (s, 2H), 8.164 (d, 4H, $J = 8.8\text{Hz}$).

Fab-MS (m/z); 612 ($M+1$)⁺

【0180】実施例 73 化合物 79

化合物 78、289mg (0.47mmol) を THF 20ml に溶解し、二酸化白金 26mg を加えて水素雰囲気下室温で 2 時間攪拌した。反応液をセライト濾過した後溶媒を留去し、残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CHCl}_3/\text{MeOH}$ 25/1) で精製した後、 CHCl_3 に溶解し、0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) を加え室温で 1 時間攪拌した。生じた沈殿を濾取し、イソプロパノールで加熱トリチュレーションを行なうことにより、化合物 79、129mg (44%) を得た。

【0181】¹H NMR (遊離塩基) (CDCl_3) δ : 3.162 (s, 3H), 5.188 (s, 4H), 6.591 (d, 4H, $J = 8.7\text{Hz}$),

6.709 (ddd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.0Hz, 8.0Hz), 6.930 (d, 4H, $J = 8.7\text{Hz}$), 6.963 (dd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.027 (ddd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.0Hz, 8.0Hz), 7.244 (dd, 2H, $J = 1.0\text{Hz}$, 8.0Hz), 7.650 (s, 2H).

Fab-MS (m/z); 552 ($M+1$)⁺

【0182】実施例 74 化合物 94

実施例 24 に準じて、化合物 24、156mg (0.329mmol)、イソプロピルアミン 0.28ml (3.3mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 94、46mg (87%) を得た。

¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.046 (d, 6H, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.76-1.83 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 3.04-3.12 (m, 1H), 3.194 (s, 3H), 4.260 (s, 3H), 4.871 (t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.44-7.48 (m, 2H), 7.686 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.693 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.810 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.959 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.16-8.29 (m, 2H), 9.154 (br d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 9.188 (br d, 1H, $J = 7.7\text{Hz}$).

Fab-MS (m/z); 452 ($M+1$)⁺

【0183】実施例 75 化合物 95

実施例 30 に準じて、化合物 94 の遊離塩基、93mg (0.21mmol)、35%ホルムアルデヒド水溶液 0.34ml (4mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 252mg (4.00mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 95、80mg (79%) を得た。

【0184】¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 1.028 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.073 (d, 3H, $J = 6.6\text{Hz}$), 1.90-2.01 (m, 2H), 2.422 (d, 3H, $J = 5.0\text{Hz}$), 2.81-2.95 (m, 2H), 3.174 (s, 3H), 3.23-3.35 (m, 1H), 4.246 (s, 3H), 4.80-4.85 (m, 2H), 7.43-7.47 (m, 2H), 7.674 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.684 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.790 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.968 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 9.143 (br d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 9.176 (br d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 9.53-9.64 (br s, 1H).

Fab-MS (m/z); 467 ($M+1$)⁺

【0185】実施例 76 化合物 96

実施例 24 に準じて、化合物 24、128mg (0.271mmol)、シクロプロピルアミン 0.19ml (2.7mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 96、43mg (71%) を得た。

¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.59-0.67 (m, 4H), 1.82-1.87 (m, 2H), 2.45-2.54 (m, 1H), 2.74-2.85 (m, 2H), 3.273 (s, 3H), 4.255 (s, 3H), 4.882 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), 7.456 (dd, 2H, $J = 7.1\text{Hz}$, 8.1Hz), 7.680 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.1Hz, 8.3Hz), 7.691 (ddd, 1H,

$J = 1.2\text{Hz}$, 7.1Hz , 8.3Hz), 7.806 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.954 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 8.574 (br s, 2H), 9.151 (brd, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.186 (br d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$).

Fab-MS (m/z): 451 ($M+1$)⁺

【0186】実施例 77 化合物 97

実施例 30 に準じて、化合物 96 の遊離塩基、 56mg (0.12mmol)、 35% ホルムアルデヒド水溶液 0.20ml (2.3mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 146mg (2.33mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 97、 42mg (69%) を得た。

【0187】¹H NMR (DMSO- d_6) δ : $0.60 - 0.69$ (m, 2H), $0.76 - 0.86$ (m, 2H), $1.94 - 2.14$ (br s, 3H), 2.625 (d, 3H, $J = 4.9\text{Hz}$), $2.92 - 3.10$ (m, 2H), 3.180 (s, 3H), 4.249 (s, 3H), 4.858 (t, 2H, $J = 7.7\text{Hz}$), 7.449 (ddd, 1H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.1Hz , 8.1Hz), 7.451 (ddd, 1H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.1Hz , 8.1Hz), 7.673 (ddd, 1H, $J = 1.1\text{Hz}$, 7.1Hz , 8.2Hz), 7.684 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.1Hz , 8.3Hz), 7.793 (br d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.963 (br d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 9.147 (br d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.186 (br d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), $9.69 - 9.81$ (br s, 1H).

Fab-MS (m/z): 465 ($M+1$)⁺

【0188】実施例 78 化合物 98

実施例 24 に準じて、化合物 24、 123mg (0.259mmol)、シクロペンチルアミン 0.26ml (2.6mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 98、 53mg (79%) を得た。

¹H NMR (DMSO- d_6) δ : $1.37 - 1.46$ (m, 4H), $1.54 - 1.61$ (m, 4H), $1.72 - 1.78$ (m, 2H), $1.80 - 1.87$ (m, 2H), $2.67 - 2.71$ (m, 2H), 3.183 (s, 3H), $3.33 - 3.36$ (m, 1H), 4.255 (s, 3H), 4.868 (t, 2H, $J = 7.6\text{Hz}$), 7.453 (dd, 2H, $J = 7.0\text{Hz}$, 7.9Hz), 7.678 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.0Hz , 8.2Hz), 7.687 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.0Hz , 8.2Hz), 7.801 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.958 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 8.304 (br s, 2H), 9.147 (br d, 1H, $J = 7.9\text{Hz}$), 9.180 (dd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.9Hz).

Fab-MS (m/z): 479 ($M+1$)⁺

【0189】実施例 79 化合物 99

実施例 30 に準じて、化合物 98 の遊離塩基、 52mg (0.11mmol)、 35% ホルムアルデヒド水溶液 0.20ml (2.3mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 150mg (2.39mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 99、 36mg (62%) を得た。

【0190】¹H NMR (DMSO- d_6) δ : $1.32 - 1.79$ (m, 8H), $1.92 - 2.00$ (m, 2H), 2.478 (s, 3H), $2.66 - 2.8$

1 (m, 2H), 3.191 (s, 3H), $3.33 - 3.36$ (m, 1H), 4.249 (s, 3H), $4.82 - 4.92$ (m, 2H), 7.453 (ddd, 1H, $J = 0.8\text{Hz}$, 7.0Hz , 7.8Hz), 7.458 (ddd, 1H, $J = 1.0\text{Hz}$, 7.1Hz , 8.1Hz), 7.682 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.0Hz , 8.2Hz), 7.688 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.1Hz , 8.3Hz), 7.804 (br d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.974 (br d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 9.148 (dd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.8Hz), 9.185 (dd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 8.1Hz), $9.59 - 9.72$ (br s, 1H).

Fab-MS (m/z): 493 ($M+1$)⁺

【0191】実施例 80 化合物 100

実施例 24 に準じて、化合物 24、 97mg (0.21mmol)、ブチルアミン 0.42ml (4.2mmol) よりブチルアミノ体 69mg (73%) を得た。実施例 30 に準じて、ブチルアミノ体 66mg (0.14mmol)、 35% ホルムアルデヒド水溶液 0.33ml (3.8mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 248mg (3.96mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 100、 46mg (65%) を得た。

【0192】¹H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.754 (t, 3H, $J = 7.3\text{Hz}$), $1.04 - 1.14$ (m, 2H), $1.23 - 1.32$ (m, 2H), $1.95 - 1.99$ (m, 2H), $2.72 - 2.79$ (m, 4H), 3.185 (s, 3H), 4.244 (s, 3H), 4.862 (t, 2H, $J = 7.4\text{Hz}$), $7.43 - 7.48$ (m, 2H), 7.678 (dd, 1H, $J = 7.1\text{Hz}$, 8.3Hz), 7.686 (dd, 1H, $J = 7.1\text{Hz}$, 8.3Hz), 7.796 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 7.960 (d, 1H, $J = 8.3\text{Hz}$), 9.147 (d, 1H, $J = 8.1\text{Hz}$), 9.184 (d, 1H, $J = 7.8\text{Hz}$), 9.579 (br s, 1H).

30 Fab-MS (m/z): 481 ($M+1$)⁺

【0193】実施例 81 化合物 101

実施例 24 に準じて、化合物 24、 103mg (0.217mmol)、イソブチルアミン 0.42ml (4.2mmol) よりイソブチルアミノ体 93mg (92%) を得た。実施例 30 に準じて、イソブチルアミノ体 91mg (0.19mmol)、 35% ホルムアルデヒド水溶液 0.33ml (3.8mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 245mg (3.90mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 101、 58mg (58%) を得た。

【0194】¹H NMR (DMSO- d_6) δ : 0.702 (d, 3H, $J = 6.4\text{Hz}$), 0.722 (d, 3H, $J = 6.4\text{Hz}$), $1.55 - 1.64$ (m, 1H), $1.93 - 2.00$ (m, 2H), $2.60 - 2.64$ (m, 2H), $2.65 - 2.80$ (m, 2H), 3.191 (s, 3H), 4.244 (s, 3H), 4.863 (t, 2H, $J = 7.2\text{Hz}$), 7.454 (dd, 1H, $J = 7.0\text{Hz}$, 7.6Hz), 7.461 (dd, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$, 7.3Hz), 7.683 (dd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.0Hz , 8.2Hz), 7.689 (ddd, 1H, $J = 1.2\text{Hz}$, 7.3Hz , 8.5Hz), 7.801 (d, 1H, $J = 8.2\text{Hz}$), 7.962 (d, 1H, $J = 8.5\text{Hz}$), 9.065 (br s, 1H), 9.148 (br d, 1H, $J = 7.6\text{Hz}$), 9.184 (br d, 1H, $J = 7.3\text{Hz}$)

z).

Fab-MS (m/z); 481 (M+1)⁺

【0195】実施例 82 化合物 102

実施例 24 に準じて、化合物 24、97 mg (0.20 mmol)、イソアミルアミン 0.49 ml (4.2 mmol) よりイソアミルアミノ体 82 mg (84%) を得た。実施例 30 に準じて、イソアミルアミノ体 78 mg (0.16 mmol)、35%ホルムアルデヒド水溶液 0.33 ml (3.8 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 242 mg (3.85 mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 102、55 mg (63%) を得た。

【0196】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 0.712 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 0.717 (d, 3H, J = 6.4 Hz), 1.10 - 1.21 (m, 2H), 1.31 - 1.39 (m, 2H), 1.90 - 1.95 (m, 2H), 2.65 - 2.79 (m, 4H), 3.187 (s, 3H), 4.245 (s, 3H), 4.872 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.678 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.0 Hz, 8.2 Hz), 7.687 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.0 Hz, 8.2 Hz), 7.797 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.960 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 9.147 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.9 Hz), 9.186 (dd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.9 Hz), 9.551 (br s, 1H).

Fab-MS (m/z); 495 (M+1)⁺

【0197】実施例 83 化合物 103

実施例 24 に準じて、化合物 24、98 mg (0.21 mmol)、3-アミノペンタン 0.49 ml (4.2 mmol) より 3-ペンチルアミノ体 96 mg (97%) を得た。実施例 30 に準じて、3-ペンチルアミノ体 94 mg (0.20 mmol)、35%ホルムアルデヒド水溶液 0.33 ml (3.8 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 248 mg (3.95 mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 103、37 mg (35%) を得た。

【0198】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 0.731 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 0.763 (t, 3H, J = 7.4 Hz), 1.28 - 1.38 (m, 2H), 1.41 - 1.52 (m, 2H), 1.90 - 2.00 (m, 2H), 2.460 (d, 3H, J = 4.9 Hz), 2.76 - 2.84 (m, 3H), 3.191 (s, 3H), 4.250 (s, 3H), 4.850 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.455 (dd, 1H, J = 7.1 Hz, 7.8 Hz), 7.461 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, 7.3 Hz), 7.688 (dd, 1H, J = 7.1 Hz, 8.3 Hz), 7.691 (dd, 1H, J = 7.3 Hz, 8.1 Hz), 7.803 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.965 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.983 (br s, 1H), 9.148 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 9.185 (d, 1H, J = 7.3 Hz).

Fab-MS (m/z); 495 (M+1)⁺

【0199】実施例 84 化合物 104

実施例 24 に準じて、化合物 24、71 mg (0.15 mmol)、N-エチルプロピルアミン 0.18 ml (1.5 mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 104、52 mg (68%) を得

た。

¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 0.682 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.947 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 1.21 - 1.39 (m, 2H), 1.92 - 1.98 (m, 2H), 2.62 - 2.77 (m, 4H), 2.81 - 2.93 (m, 2H), 3.176 (s, 3H), 4.247 (s, 3H), 4.876 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.42 - 7.48 (m, 2H), 7.65 - 7.71 (m, 2H), 7.797 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.962 (d, 1H, J = 8.3 Hz), 9.139 (dd, 1H, J = 0.5 Hz, 8.1 Hz), 9.175 (dd, 1H, J = 0.5 Hz, 8.1 Hz), 9.465 (br s, 1H).

10 Fab-MS (m/z); 481 (M+1)⁺

【0200】実施例 85 化合物 105

実施例 30 に準じて、化合物 94 の遊離塩基、94 mg (0.21 mmol)、アセトアルデヒド 0.06 ml (1 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム 65 mg (1.0 mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 105、57 mg (56%) を得た。

【0201】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 0.973 (t, 3H, J = 7.3 Hz), 0.984 (d, 6H, J = 6.7 Hz), 1.90 - 1.97 (m, 2H), 2.70 - 2.86 (m, 4H), 2.90 - 2.97 (m, 1H), 3.189 (s, 3H), 4.254 (s, 3H), 4.872 (t, 2H, J = 7.4 Hz), 7.43 - 7.48 (m, 2H), 7.686 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.0 Hz, 8.2 Hz), 7.689 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.0 Hz, 8.2 Hz), 7.806 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 7.970 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.842 (br s, 1H), 9.149 (br d, 1H, J = 7.6 Hz), 9.184 (br d, 1H, J = 7.6 Hz).

Fab-MS (m/z); 481 (M+1)⁺

【0202】実施例 86 化合物 106

実施例 24 に準じて、化合物 24、98 mg (0.21 mmol)、エタノールアミン 0.25 ml (4.1 mmol) よりヒドロキシエチルアミノ体 73 mg (77%) を得た。実施例 30 に準じて、ヒドロキシエチルアミノ体 70 mg (0.15 mmol)、35%ホルムアルデヒド水溶液 0.33 ml (3.8 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム 239 mg (3.80 mmol) 及び 0.88 規定 HCl (AcOEt 溶液) より、化合物 106、55 mg (69%) を得た。

【0203】¹H NMR (DMSO-d₆) δ; 1.92 - 2.02 (m, 2H), 2.577 (s, 3H), 2.85 - 3.04 (m, 4H), 3.190 (s, 3H), 3.50 - 3.59 (m, 2H), 4.242 (s, 3H), 4.834 (t, 2H, J = 7.7 Hz), 5.186 (br s, 1H), 7.451 (ddd, 1H, J = 1.0 Hz, 7.1 Hz, 8.1 Hz), 7.453 (ddd, 1H, J = 1.0 Hz, 7.1 Hz, 8.1 Hz), 7.676 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.1 Hz, 8.3 Hz), 7.686 (ddd, 1H, J = 1.2 Hz, 7.1 Hz, 8.3 Hz), 7.794 (br d, 1H, J = 8.3 Hz), 7.953 (br d, 1H, J = 8.3 Hz), 9.154 (br d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.189 (br d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.345 (br s, 1H).

Fab-MS (m/z); 469 (M+1)⁺

【0204】実施例 87 化合物 107

モレキュラーシーブス 4A 820 mg、酸化銀 (I)

61

148 mg (0.640 mmol)、 α -D-グルコピラノシルブロミドテトラアセテート 387 mg (0.940 mmol)、公知化合物 (F) 143 mg (0.423 mmol)、1,2-ジクロロエタン 13 ml の混合物をアルゴン雰囲気下 3 時間加熱還流した。反応液を室温に冷却後セライト濾過し、濾液に水を加えジクロロメタンで抽出し、無水 MgSO_4 で乾燥後溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (トルエン/アセト 8/1) で精製することにより、オルトエステル体 230 mg (81%) を得た。

【0205】Fab-MS (m/z); 670 (M+1)⁺

モレキュラーシーブス 4A 197.6 mg、上記オルトエステル体 157 mg (0.178 mmol)、1,2-ジクロロエタン 10 ml の混合物にアルゴン雰囲気下 -20℃ でトリメチルシリルトリフルオロメタンスルホネート 0.0345 ml (0.178 mmol) を加え 20 分間攪拌した。飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、ジクロロメタンで抽出後 *brine* で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥後溶媒を留去した。残さを CHCl_3 、10 ml、 MeOH 15 ml の混合溶媒に溶解し、炭酸カリウム 98.3 mg (0.711 mmol) を加え室温で 15 分間攪拌した。反応液に濃塩酸を 2 滴加えた後溶媒を留去し、残さを薄層クロマトグラフィー (CHCl_3 / MeOH 5/1) で精製し、さらにアセト-ジイソプロピルエーテル混合溶媒でトリチュレーションを行うことにより、化合物 107、22 mg (32%) を得た。

【0206】¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 3.215 (s, 3H), 3.55 - 3.64 (m, 2H), 3.81 - 3.85 (m, 1H), 3.95 - 4.10 (m, 3H), 4.904 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 5.108 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 5.362 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 5.987 (t, 1H, J = 4.0 Hz), 6.275 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.35 - 7.40 (m, 2H), 7.55 - 7.61 (m, 2H), 7.696 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 7.972 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 9.103 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 9.179 (dd, 1H, J = 0.7 Hz, 8.1 Hz), 11.652 (s, 1H).

Fab-MS (m/z); 502 (M+1)⁺

【0207】実施例 88 化合物 108

実施例 39 に準じて、化合物 39、499 mg (0.942 mmol)、メタクロロ過安息香酸 4.32 g (13.8 mmol)、炭酸水素ナトリウム 1.16 g (13.8 mmol)、ジエチルアミン 10 ml (97 mmol) 及び 0.88 規定 HCl (アセト溶液) より、化合物 108、122 mg (25%) を得た。

【0208】¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.942 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.81 - 1.88 (m, 2H), 2.69 - 2.73 (m, 2H), 2.82 - 2.90 (m, 4H), 3.174 (s, 3H), 4.118 (s, 3H), 4.734 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.127 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.141 (dd, 1H, J = 2.4 Hz, 8.8 Hz), 7.575 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.737 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 8.55

62

4 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.587 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 9.358 (s, 1H), 9.400 (s, 1H), 9.437 (br s, 1H).

Fab-MS (m/z); 499 (M+1)⁺

【0209】実施例 89 化合物 109

化合物 24、408 mg (0.860 mmol) を THF 40 ml に溶解し、0℃ で *N*-ブromoコハク酸イミド 464 mg (2.61 mmol) を加えて室温で終夜攪拌した。飽和亜硫酸水素ナトリウム水溶液を加えて反応を停止し、 CHCl_3 で抽出し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、*brine* で洗浄し、無水 MgSO_4 で乾燥後溶媒を留去した。残さをアセトで加熱トリチュレーションすることにより、化合物 109、522 mg (96%) を得た。

【0210】¹H NMR (CDCl_3) δ : 2.00 - 2.05 (m, 2H), 2.891 (t, 2H, J = 6.0 Hz), 3.274 (s, 3H), 4.210 (s, 3H), 4.894 (t, 2H, J = 7.0 Hz), 7.428 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.484 (d, 1H, J = 8.9 Hz), 7.704 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, 8.9 Hz), 7.727 (dd, 1H, J = 2.1 Hz, 8.9 Hz), 9.420 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 9.445 (d, 1H, J = 2.1 Hz).

Fab-MS (m/z); 630 (M+1)⁺

【0211】実施例 90 化合物 110

実施例 24 に準じて、化合物 109、520 mg (0.823 mmol)、ジエチルアミン 3.4 ml (32 mmol) 及び 0.88 規定 HCl (アセト溶液) より、化合物 110、49 mg (75%) を得た。

¹H NMR ($\text{DMSO}-d_6$) δ : 0.973 (t, 6H, J = 7.3 Hz), 1.87 - 1.96 (m, 2H), 2.78 - 2.84 (m, 2H), 2.85 - 2.94 (m, 4H), 3.135 (s, 3H), 4.261 (s, 3H), 4.856 (t, 2H, J = 7.3 Hz), 7.78 - 7.84 (m, 3H), 7.963 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 9.270 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.303 (d, 1H, J = 2.0 Hz).

Fab-MS (m/z); 625 (M+1)⁺

【0212】実施例 91 注射剤

化合物 92、2.0 g をエタノール 20 L に溶解した後、ミリポアフィルター (孔径 0.22 μ) で加圧濾過して無菌化を行う。得られる無菌濾液 5.0 ml を褐色バイアルに分注し、常法により凍結乾燥し、0.5 mg / バイアルの凍結乾燥剤を得る。

【0213】実施例 92 錠剤

化合物 92、180 mg、ラクトース 90 mg、コーンスターチ 40 mg、ポリビニルアルコール 4 mg、アビセル 28 mg 及びステアリン酸マグネシウム 1 mg より常法により錠剤を作製する。

【0214】参考例 1 化合物 80

公知化合物 (E) 50 mg (0.1 mmol) をトリフルオロ酢酸 0.25 ml および 3 規定塩酸 0.025 ml に溶解し室温下 1 日攪拌した。反応溶液を氷水 10 ml に注ぎ析出物を濾取した。これを分取 TL C (2% $\text{MeOH} / \text{CHCl}_3$) で精製し、化合物 80、12 mg

(38%) を得た。

【0215】¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 3.263(s, 3H), 5.401(s, 2H), 7.205-7.795(m, 6H), 8.036(d, 1H, J=7.9Hz), 9.236(d, 1H, J=8.1Hz), 11.322(s, 1H), 11.489(s, 1H).

Fab-MS(m/z); 326(M+1)⁺

【0216】参考例2 化合物81

実施例1に準じて、公知化合物(F) 208mg (0.61mmol) 及び水素化ナトリウム74mg (1.8mmol)、臭化アリル0.063ml (0.73mmol) より、化合物81、135mg (58%) を得た。

¹HNMR(CDCl₃-DMSO-d₆, 10/1) δ: 3.04(s, 3H), 4.80-5.20(m, 4H), 6.16(m, 1H), 7.28-7.64(m, 6H), 9.18(d, 1H, J=8Hz), 9.20(d, 1H, J=8Hz), 9.86(s, 1H).

EIMS(m/z); 379(M)⁺

【0217】参考例3 化合物82

実施例1に準じて、公知化合物(F) 70mg (0.2mmol) 及び水素化ナトリウム32mg (0.8mmol)、臭化アリル0.06ml (0.6mmol) より、化合物82、60mg (72%) を得た。

¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 3.176(s, 3H), 5.122(m, 4H), 5.256(dd, 2H, J=1.3Hz, 17.3Hz), 5.371(dd, 2H, J=1.3Hz, 10.6Hz), 6.144(m, 2H), 7.421-7.661(m, 6H), 9.188(dd, 1H, J=1.0Hz, 7.9Hz).

EIMS(m/z); 419(M)⁺

【0218】参考例4 化合物83

化合物81、145mg (0.38mmol) をTHF 7ml およびピリジン0.5ml に溶解し、四酸化オスミウム200mg (0.76mmol) のピリジン溶液4ml を加え室温で6時間攪拌後、水7ml、ピリジン7ml およびチオ硫酸ナトリウム348mg (3.4mmol) を加え1時間攪はんした。反応溶液にCHCl₃を加え有機層を分取し、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(MeOH/CHCl₃, 1/9)で精製し、化合物83、93mg (59%) を得た。

【0219】¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 3.186(s, 3H), 3.620-3.643(m, 2H), 4.805(dd, 1H, J=7.9Hz, 15.6Hz), 4.956(dd, 1H, J=3.2Hz, 15.6Hz), 5.407(d, 1H, J=4.9Hz), 5.480(t, 1H, J=5.2Hz), 7.351-7.818(m, 6H), 9.094(d, 1H, J=7.9Hz), 9.131(d, 1H, J=7.9Hz), 11.736(s, 1H).

Fab-MS(m/z); 413(M)⁺

【0220】参考例5 化合物84

参考例4に準じて、化合物82、53mg (0.13mmol) および四酸化オスミウム64mg (0.25mmol) より、化合物84、21mg (34%) を得た。

¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 2.965(t, 2H, J=5.6Hz), 3.139(m, 2H), 3.196(s, 1.5H), 3.198(s, 1.5H), 3.622(m, 2H), 4.259(d, 1H, J=5.3Hz), 4.406(d, 1H, J=5.5Hz), 4.514(t, 1H, J=5.5H

z), 4.640(t, 1H, J=5.7Hz), 4.675(dd, 1H, J=9.0Hz, 14.8Hz), 4.727(dd, 1H, J=8.1Hz, 14.8Hz), 4.886(dd, 1H, J=4.5Hz, 14.8Hz), 4.928(dd, 1H, J=8.1Hz, 14.9Hz), 7.399(t, 2H, J=7.2Hz), 7.612(t, 2H, J=7.1Hz), 7.828(t, 2H, J=8.7Hz), 9.142(d, 2H, J=7.9Hz).

Fab-MS(m/z); 488(M+1)⁺

【0221】参考例6 化合物85

化合物66、215mg (0.38mmol) をTHF 30ml に溶解し、4規定硫酸24ml を加えて60℃で一晩攪拌した。室温に冷却後水を加え、AcOEtで抽出し、水、brine洗浄後MgSO₄乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー(AcOEt/トルエン 1/2)で精製することにより、化合物85、107mg (59%) を得た。

【0222】¹HNMR(CDCl₃) δ: 1.310(t, 3H, J=7.2Hz), 1.329(t, 3H, J=7.2Hz), 4.331(q, 2H, J=7.2Hz), 4.338(q, 2H, J=7.2Hz), 4.953(s, 2H), 5.037(s, 2H), 5.170(s, 2H), 6.424(br s, 1H), 7.288(d, 1H, J=8.1Hz), 7.362(d, 1H, J=8.2Hz), 7.37-7.42(m, 2H), 7.49-7.55(m, 2H), 7.869(d, 1H, J=7.7Hz), 9.441(d, 1H, J=7.8Hz).

Fab-MS(m/z); 484(M+1)⁺

【0223】参考例7 化合物86

参考例6に準じて、化合物61、105mg (0.21mmol) より化合物86、34mg (39%) を得た。

¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 1.59-1.65(m, 2H), 1.70-1.82(m, 2H), 3.03-3.27(m, 2H), 3.09-3.14(m, 2H), 4.371(t, 1H, J=5.0Hz), 4.419(t, 1H, J=5.0Hz), 4.780(t, 2H, J=7.3Hz), 4.818(t, 2H, J=7.4Hz), 4.972(s, 2H), 7.288(ddd, 1H, J=0.8Hz, 7.0Hz, 7.8Hz), 7.370(t, 1H, J=7.2Hz), 7.501(dd, 1H, J=1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.563(ddd, 1H, J=1.1Hz, 7.2Hz, 8.3Hz), 7.779(d, 1H, J=8.3Hz), 7.848(d, 1H, J=8.2Hz), 8.043(d, 1H, J=7.2Hz), 9.412(dd, 1H, J=0.8Hz, 7.8Hz).

Fab-MS(m/z); 428(M+1)⁺

【0224】参考例8 化合物87

参考例6に準じて、化合物68、574mg (1.31mmol) より化合物87、267mg (58%) を3:1の位置異性体混合物として得た。

¹HNMR(DMSO-d₆) δ: 3.5-3.6(br, 1H), 3.945(t, 2H, J=5.4Hz), 4.960(s, 2H), 4.972(t, 2H, J=5.4Hz), 7.20-7.35(m, 2H), 7.40-7.54(m, 2H), 7.70-7.82(m, 2H), 8.042(d, 1H, J=7.8Hz), 8.443(s, 0.25H), 8.467(s, 0.75H), 9.324(d, 0.75H, J=8.0Hz), 9.369(d, 0.25H, J=7.3Hz), 11.422(s, 0.75H), 11.587(s, 0.25H).

Fab-MS(m/z); 356(M+1)⁺

【0225】参考例9 化合物88

化合物 6 3 の位置異性体のうち R³ が水素である化合物 1 7 9 m g (0 . 3 9 m m o l) を D M F 1 0 m l に溶解し、アルゴン雰囲気下 0 ° C でトリフェニルホスフィン 3 1 0 m g (1 . 1 8 m m o l) 及び臭素 0 . 0 6 0 m l (1 . 2 m m o l) を加え室温で 3 時間撹拌した。水を加えて反応を停止し、A c O E t で抽出し、水、b r i n e 洗浄後 M g S O₄ 乾燥し溶媒を留去した。残さをシリカゲルカラムクロマトグラフィー (A c O E t / トルエン 1 / 8) で精製した。これを D M F 5 m l に溶解し、モルホリン 0 . 0 4 5 m l (0 . 5 2 m m o l) を加えアルゴン雰囲気下 8 0 ° C で一昼夜撹拌した。反応液に氷水を加え、生じた沈殿を濾取し、減圧下乾燥した後、薄層クロマトグラフィー (C H C l₃ / M e O H 2 5 / 1) で精製した。これを参考例 4 に準じて T H P を除去した後 C H C l₃、A c O E t 混合溶媒に溶解し、0 . 8 8 規定 H C l (A c O E t 溶液) を加え室温で 1 時間撹拌した。生じた沈殿を濾取し、A c O E t で

洗浄後減圧下乾燥し、化合物 8 8、3 5 m g (1 9 %) を得た。

【 0 2 2 6 】 ¹ H N M R (D M S O - d₆) δ ; 2.29 - 2.34 (m, 2 H), 2.96 - 3.04 (m, 2H), 3.30 - 3.40 (m, 4H), 3.66 - 3.72 (m, 2H), 3.56 - 3.90 (m, 2H), 4.972 (s, 2 H), 5.093 (t, 2H, J = 7.1Hz), 7.245 (ddd, 1H, J = 0.9Hz, 7.0Hz, 7.9Hz), 7.370 (dd, 1H, J = 7.0Hz, 7.9Hz), 7.458 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.565 (ddd, 1H, J = 1.2Hz, 7.0Hz, 8.2Hz), 7.799 (d, 1 H, J = 8.2Hz), 7.884 (d, 1H, J = 8.2Hz), 8.071 (d, 1H, J = 7.9Hz), 8.516 (s, 1H), 9.345 (d, 1H, J = 7.9Hz), 10.4 - 10.6 (br, 1H), 11.823 (s, 1H).
Fab-MS (m / z) ; 439 (M + 1)⁺

【 0 2 2 7 】

【発明の効果】本発明により、血小板減少症治療剤及びその成分として有用な新規インドロカルバゾール誘導体を提供される。

フロントページの続き

(51) Int. Cl. ⁶

識別記号

庁内整理番号

F I

技術表示箇所

//(C07D403/14

207:444

209:08)

(C07D405/14

207:444

209:08

309:04)

(C07D487/14

209:00)

(72)発明者 玉沖 達也

東京都町田市本町田 2 6 6 2 - 1 3

(72)発明者 秋永 士朗

静岡県駿東郡長泉町下土狩 1 1 8 8

(72)発明者 岡部 正実

静岡県三島市加茂 3 0 - 5